NEUROPATHIE BEIM SJÖGREN SYNDROM

Literaturübersicht

ANNE MARIA GOEBEL

Diss. München
1985

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774

Aus der Neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

NEUROPATHIE BEIM SJÖGREN SYNDROM -
Literaturübersicht

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Anne Maria Goebel
aus München
im Jahr 1981

Mit Genehmingung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Schrader
Mitberichterstatter:	
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.2.1984

Inhalt

1. Einleitung
2. Das Sjögren Syndrom
2.1. Geschichte des Sjögren Syndroms
2.2. Klinische Symptomatik des Sjögren Syndroms
2.2.1. Allgemeine Daten des Sjögren Syndroms
2.2.2. Augensymptome
2.2.3. Symptome im Mundbereich
2.2.4. Andere Symptome
2.3. Befunde der Histologie
2.4. Laborbefunde
2.5. Zusammenhang mit anderen Krankheiten
2.6. Assoziierte Bindegewebserkrankungen
2.7. Übergang in ein Karzinom
2.10. Subgruppen des Sjögren Sydroms
3. Neuropathie beim Sjögren Syndrom
3.1. Fälle 1 bis 10
3.2. Fall 11
3.3. Fall 12 und 13
3.4. Fall 14
3.5. Fall 15
3.6. Fall 16
3.7. Fall 17
3.8. Fall 18 bis 25
3.9. Fall 26
4. Resultate
5. Diskussion
6. Zusammenfassung

1. Einleitung

Ein Spezifikum der Kollagenosen ist es, nicht organ-, sondern gewebsgebunden aufzutreten, so daß es zu einem generalisierten Befall des Körpers kommen kann. Das Nervensystem ist dabei in wechselndem Ausmaß beteiligt. Bei der Polyarteritis nodosa zeigen etwa die Hälfte aller Erkrankten neurologische Symptome; bei den anderen Bindegewebserkrankungen sind es nur wenige Prozent.

In dieser Arbeit wird ein Überblick über die bisher beschriebenen neurologischen Ausfälle beim Sjögren Syndrom gegeben.

Das Sjögren Syndrom ist eine chronisch entzündliche Autoimmunkrankheit mit vorwiegendem Befall der exokrinen Drüsen. Die Diagnose wird gestellt, wenn zwei von folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

1) eine Keratoconjunctivitis sicca
2) eine Xerostomie
3) eine assoziierte Kollagenose

2. Das Sjögren Syndrom

2.1. Geschichte des Sjögren Syndroms

Im Jahre 1933 veröffentlichte der schwedische Ophtalmologe Henrik Sjögren das Werk "Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca - Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen" (1). Er gab darin als erster eine umfassende Kasuistik der Krankheit, die heute seinen Namen trägt.

Einen Fall von Fädchenkeratitis stellte als erster Leber 1882 vor (2). Das Zusammentreffen von Augen- und Mundtrockenheit beschrieb Hadden im Jahre 1888 (3). Gougerot fand zusammen mit Veränderungen der Tränendrüse Atrophie der Speicheldrüsen, der Schleimdrüsen der Bindehaut und anderer exokriner Drüsen (4). Das gleichzeitige Auftreten

von Fädchenkeratitis und Arthritis wurde von Mulock Houwer 1927 (5) und von Wissmann 1932 (6) beobachtet. Die Trias von Keratoconjunctivitis sicca, Xerostomie und Arthritis fanden sich als Hauptsymptome bei den Patienten von Sjögren.

Mikulicz beschrieb im Jahre 1888 einen Mann mit beidseits vergrößerten Tränen- und Ohrspeicheldrüsen, die massive Rundzellinfiltrate enthielten (7). Die sich von ihm ableitende Mikulicz'sche Erkrankung wurde von Morgan und Castleman 1953 unter das Sjögren Syndrom subsumiert (8), während Ellmann und Weber 1949 das Sjögren-Syndrom für eine Variante der Mikulicz'schen Erkrankung erklärten (9).

1965 wurde von Bloch und anderen Forschern der "National Institutes of Health" eine ausführliche Untersuchung von 62 Patienten mit einem Sjögren Syndrom vorgelegt (10). Von Mitarbeitern dieses Instituts, speziell von Bunim und Talal, wurde und wird viel über diese Krankheit publiziert.

Shearn schrieb 1971 ein Buch über das Sjögren Syndrom, das sich auf die Daten von 80 Patienten stützt (11).

In jüngerer Zeit erregt die "New Zealand Black/White F_1 hybrid mouse", die ein Modell für den Lupus Erythematosus darstellt, großes Interesse in der Forschung über das Sjögren Syndrom, da sie Lymphozyteninfiltrate in vielen Organen, darunter auch in den Speicheldrüsen, entwickeln kann (12,13,14,15).

2.2. Klinische Symptomatik des Sjögren Syndroms

2.2.1. Allgemeine Daten des Sjögren Syndroms

Das Sjögren Syndrom (SS) beginnt meist schleichend, verläuft in Schüben und kann auf jeder Stufe zum Stillstand kommen. Spontanremissionen, die jahrelang anhalten, sind nicht selten.

Frauen erkranken neunmal häufiger als Männer. Das Durchschnittsalter liegt bei 43 Jahren. Eine klare Beziehung zur Menopause ist nicht zu erkennen (10,11).

Für die Häufigkeit der Krankheit existieren keine genauen Werte. Sie scheint aber nicht selten zu sein, da ein Drittel der Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis (RA) an einem SS leiden (16,17,18,19).

2.2.2. Augensymptome (1,10,11,20,21,22,23)

Das Hauptsymptom des SS ist die Keratoconjunctivitis sicca (KCS), die auf einer Abnahme der Tränensekretion beruht. Sie äußert sich am eindrucksvollsten in der Unfähigkeit zu weinen, tritt aber bei einem Drittel der Patienten ohne signifikante Symptome auf (11,24).

Der Tränenfilm des Auges besteht von außen nach innen aus drei Schichten: einer Phospholipidschicht, die von den Meibomschen Drüsen gebildet wird; einer wässrigen Tränenschicht mit Lysozym und einer mukösen Schicht, die beide von der Tränendrüse und den akzessorischen Tränendrüsen der Bindehaut gebildet werden. Die mittlere Schicht ist bei der KCS vermindert. Die innere ist dagegen häufig vermehrt und imponiert dann als Schleimpfropf (25).

Infolge der Austrocknung der Augen kommt es zu Jucken, Brennen, Röte, Fremdkörpergefühl, Lichtscheu und verschwommener Sicht. Die Epithelzellen der Hornhaut schilfern sich ab, d.h. eine Fädchenkeratitis entsteht, die zu Schwierigkeiten bei der Lidbewegung führt. Die Augen sind für Infektionen besonders anfällig.

Diagnostiziert wird die KCS durch den Schirmer Test, bei dem Fließpapier in den Bindehautsack eingehängt wird. Die Feuchtigkeitssäule auf dem Papier ist ein Maß der Tränenproduktion. Durch die Färbung der Augenoberfläche mit Rose Bengal werden Epithelläsionen sichtbar gemacht.

2.2.3. Symptome im Mundbereich (10,11,20,21,22,23)

Die zweite wichtige Manifestation des SS liegt in einer Speichelverminderung. Infolge der Mundtrockenheit klagen die Patienten über Schwierigkeiten beim Essen und Sprechen.

Sie benötigen Wasser, um trockene Nahrung zu schlucken. Brennen der Zunge und der Schleimhaut kommen vor. Die Zunge ist tief gefurcht. Die Zahl der Papillen nimmt ab. Es entstehen Schleimhauteinrisse, besonders im Mundwinkel. Bei hochgradiger Austrocknung der Schleimhäute folgt ein Verlust des Geschmacks- und Geruchssinnes (25,26).

Infektionen durch Pilze, besonders Candida, treten auf.

Die Zähne werden häufig von Karies befallen und zwar bevorzugt an den Stellen, wo sie dem Zahnfleisch anliegen, und an den Schneidezähnen. Diese Orte sind normalerweise keine Prädilektionsstellen der Karies. Die Zähne sind brüchig und fallen früh aus (25).

Ein Drittel der Kranken leiden an Anschwellungen der Ohrspeicheldrüsen. Sie treten häufiger intermittierend als chronisch auf, befallen meist beide Seiten und sind überwiegend schmerzlos. Eine Vergrößerung der Submandibular- und Tränendrüsen ist selten und meist nicht sichtbar, sondern nur durch ihre härtere Konsistenz zu tasten (25).

Folgende Untersuchungen können die Diagnose einer Speichelverminderung stützen: die Messung der Speichelsekretionsfließrate, die Sialographie, die Sekretionssialographie und die Sequenzszintigraphie der Speicheldrüse (27).

2.2.4. Andere Symptome

Bei etwa der Hälfte der Fälle mit SS sind die Schweiß- und Talgdrüsen der Haut befallen, durch deren verminderte Produktion die Haut trocken und schuppig wird (10,21).

Bei einem Drittel wird eine Trockenheit der Vagina festgestellt (10).

Ein Befall der Ösophagusschleimhaut kann eine Dysphagie verursachen (21,28).

Eine Verminderung der Salzsäureproduktion des Magens, eine atrophische und eine Oberflächengastritis sind oft zu finden (21,29,30,31).

Eine Bronchitis sicca mit dauerndem Husten und Schwie-

rigkeiten bei der Expektoration ist spezifisch für das SS.

Eine nonthrombozytopenische Purpura mit Hypergammaglobulinämie und das Raynaud Phänomen sind häufige Befunde (10,11,32).

Zwei Drittel der Patienten von Bloch litten an einer Allergie gegen Medikamente (10).

2.3. Befunde der Histologie (10,11,22,25)

Die Ohrspeicheldrüse wird beim SS am augenfälligsten betroffen und diente früher als Ort der Gewebeentnahme. Um den n. facialis nicht zu verletzen, wird jedoch heute statt der Parotis die Unterlippe punktiert.

Bei der Biopsie der befallenen Drüsen und Hautbezirke sieht man mikroskopisch immer wieder das gleiche Bild. Es finden sich Infiltrate aus Lymphozyten und Plasmazellen, die zur Atrophie und Destruktion des normalen Gewebes führen. Durch die Atrophie der Speichelausführungsgänge bleiben vom Normalparenchym nur noch "epimyoepitheliale Inseln" stehen. Diese wurden als ein Charakteristikum des SS angesehen, finden sich aber gewöhnlich in allen exokrinen Drüsen mit langen Schaltstücken (15). Die kleinsten Infiltratherde umringen meist die Kapillaren und breiten sich von dort aus.

In Haut-, Muskel- und Nervenbiopsien finden sich regelmäßig Zeichen einer Vaskulitis, im Muskel außerdem einer chronisch fokalen Myositis (10,11,33).

Das Ausmaß und die Verbreitung der lymphoplasmazytären Infiltrate ist ein guter Gradmesser für die Schwere des Krankheitsbildes und scheint für das SS hochspezifisch zu sein.

2.4. Laborbefunde beim Sjögren Syndrom (10,11,21)

Fast alle Erkrankten weisen erhöhte Blutsenkungswerte auf. Eine Leukopenie, eine Eosinophilie und eine leichte normo- oder hypochrome Anämie finden sich jeweils bei etwa einem Drittel der Patienten. Ein verminderter Hämatokrit,

eine geringe Lymphozytose oder eine milde Thrombozytopenie kommen seltener vor. Mehr als die Hälfte der Patienten zeigen eine Hypalbuminämie und eine Hypergammaglobulinämie, die auf einer polyklonalen Vermehrung aller drei Immunglobulinklassen beruht. Die Elektrophorese zeigt einen breitbasigen Gammaglobulingradienten mit dem größten Teil im Gamma-2-Bereich, manchmal eine leichte Erhöhung des Alpha-2-Globulins und selten eine Vermehrung des Betaglobulins (10).

Verschiedene Antikörper kommen beim SS gehäuft vor. Die Inzidenz des Rheumafaktors, der durch den Bentonite Flockungstest, den Waaler Rose Test oder die Latexagglutination nachgewiesen werden kann, beträgt je nach Test 70-100% (10). In abnehmender Häufigkeit sind antinukleäre Faktoren (ANF) (10,34,35), antisalivaryductantibodies (ASDA) (36,37,38) und Antithyroidantikörper (10,39) vorhanden.

Bloch (10) wies vermehrt positive Ergebnisse beim "Complement Fixation Test with Tissue Extract", bei der "Passive Cutaneous Anaphylactic Reaction" und den "Precipitin Reactions with Tissue Extract" nach.

Antikörper gegen anti-SS-B und anti-Ha, die immunologisch identisch sind, ebenso wie eine Sensibilität der Lymphozyten gegen Phytohämagglutinin und/oder Streptolysin D sind beim SS gehäuft vorhanden (40,41,42,43).

Bei der Untersuchung der Histokompatibilität der Lymphozyten fand sich eine Beziehung zwischen dem Humanleukozytenantigen B8 und DW3+ und dem SS (44,45,46).

Die Suche nach Kryoglobulin, der Coombstest und die VDRL sind gewöhnlich negativ. Ein Zusammenhang mit einer Blutgruppe konnte nicht festgestellt werden (10).

Es wurde nachgewiesen, daß die Lymphozyteninfiltrate beim SS Immunoglobuline aller drei Klassen produzieren und verglichen mit anderen Kollagenosen mehr IgG und viel mehr IgM einschließlich des Rheumafaktors bilden (27).

eine geringe Lymphozytose oder eine milde Thrombozytopenie kommen seltener vor. Mehr als die Hälfte der Patienten zeigen eine Hypalbuminämie und eine Hypergammaglobulinämie, die auf einer polyklonalen Vermehrung aller drei Immunglobulinklassen beruht. Die Elektrophorese zeigt einen breitbasigen Gammaglobulingradienten mit dem größten Teil im Gamma-2-Bereich, manchmal eine leichte Erhöhung des Alpha-2-Globulins und selten eine Vermehrung des Betaglobulins (10).

Verschiedene Antikörper kommen beim SS gehäuft vor. Die Inzidenz des Rheumafaktors, der durch den Bentonite Flockungstest, den Waaler Rose Test oder die Latexagglutination nachgewiesen werden kann, beträgt je nach Test 70-100% (10). In abnehmender Häufigkeit sind antinukleäre Faktoren (ANF) (10,34,35), antisalivaryductantibodies (ASDA) (36,37,38) und Antithyroidantikörper (10,39) vorhanden.

Bloch (10) wies vermehrt positive Ergebnisse beim "Complement Fixation Test with Tissue Extract", bei der "Passive Cutaneous Anaphylactic Reaction" und den "Precipitin Reactions with Tissue Extract" nach.

Antikörper gegen anti-SS-B und anti-Ha, die immunologisch identisch sind, ebenso wie eine Sensibilität der Lymphozyten gegen Phytohämagglutinin und/oder Streptolysin D sind beim SS gehäuft vorhanden (40,41,42,43).

Bei der Untersuchung der Histokompatibilität der Lymphozyten fand sich eine Beziehung zwischen dem Humanleukozytenantigen B8 und DW3+ und dem SS (44,45,46).

Die Suche nach Kryoglobulin, der Coombstest und die

2.4. Laborbefunde beim Sjögren Syndrom (10,11,21)

Fast alle Erkrankten weisen erhöhte Blutsenkungswerte auf. Eine Leukopenie, eine Eosinophilie und eine leichte normo- oder hypochrome Anämie finden sich jeweils bei etwa einem Drittel der Patienten. Ein verminderter Hämatokrit

2.5. Zusammenhang mit anderen Krankheiten

Lebererkrankungen treten häufig zusammen mit dem SS auf. Eine Hepatomegalie tritt in 18% (20) bzw. 23% (10), abnorme Leberfunktionstests in 23% (10) und eine Zirrhose in 15% (34) der SS-Patienten auf. Andrerseits wiesen Patienten mit einer chronisch aktiven Hepatitis das Sicca Syndrom zu 35% (47) bzw. 42% (48), mit einer kryptogenen Zirrhose zu 24% (49) bzw. 38% (48) und mit einer primären biliären Zirrhose zu 52% (49), 72% (48) und zu 100% (50) auf.

4-15% der Fälle mit SS haben eine fibröse Alveolitis (11,51).

Bei etwa 30% treten Nierenkonzentrationsstörungen wie eine renale tubuläre Azidose oder ein nephrogener Diabetes insipidus auf. Ebenso häufig ist eine interstitielle Nephritis (11,47,52).

Schilddrüsenerkrankungen wie eine Hyperthyreoditis, ein Myxödem oder eine Hashimoto Thyreoditis kommen bei rund 10% vor (10,11).

2.6. Assoziierte Bindegewebserkrankungen

30% (11) bis 50% (10) der Patienten mit SS leiden an einer Rheumatoiden Arthritis (RA), die meist vor dem SS besteht. Vorübergehende Entzündungen der Gelenke finden sich noch häufiger.

Eine Sklerodermie, ein Lupus Erythematosus und eine Polymyositis kommen jeweils nur bei wenigen Prozenten vor (10,11).

2.7. Übergang in ein Karzinom (47,53,54,55,56,57,58)

Normalerweise ist das SS eine gutartige, nicht lebensbedrohliche Erkrankung. Manchmal aber breitet sich nach einigen Jahren die Lymphoproliferation auf extraglanduläre Organe aus. Eine Lymphadenopathie entwickelt sich. Leber, Milz, Lunge, Nieren und Knochenmark sind infiltriert. Eine nonthrombozytopenische Purpura entsteht. Dieses Krankheits-

stadium wurde mit dem Namen "Pseudolymphom" belegt, da die Organe multipel befallen sind und sich in der Histologie neben normalen auch atypische Lymphozyten finden, die Ausbreitung jedoch nicht karzinomartig ist und eine Therapie gute Erfolge zeigt. In seltenen Fällen kann sich auch ein malignes Lymphom entwickeln, das sich als Retikulumzellsarkom oder als Makroglobulinämie Waldenström manifestiert. Die Autoantikörper und die Immunglobuline sind dann gewöhnlich verschwunden.

2.8. Therapie (10,11,21,22)

Eine kausale Therapie des SS ist bisher nicht möglich.

Die Xeroophtalmie wird symptomatisch mit öligen Augentropfen behandelt. Die Xerostomie scheint durch Trinken von Wasser am besten gelindert werden zu können. Speicheldrüsenvergrößerungen werden aus kosmetischen Gründen bestrahlt.

Eine systemische Therapie mit Gaben von Vitaminen, Sexualhormonen, ACTH und Kortison wurden versucht, ohne sichtbare Erfolge zu erzielen. Im Stadium des "Pseudolymphoms" wird mit Zyklophosphamid, Kortikosteroiden und Bestrahlung behandelt. Prednison wird am häufigsten gegeben. Ein Therapieerfolg ist nicht vorhersagbar.

Bei den meisten Fällen ist die begleitende RA therapiebedürftiger als das SS.

2.9. Ätiologie

Hinsichtlich der Ätiologie des SS tappt die Forschung noch völlig im Dunkeln. Vereinzelte Familienstudien zeigen, daß in der Verwandtschaft von SS-Patienten vermehrt Kollagenosen vorkommen (10,59,60,61). Virusähnliche Partikel fanden sich in Nierenepithelien und Speicheldrüsen von SS-Kranken (62,63). Der Versuch, einen Virus zu isolieren, schlug fehl (64). So wird als Hypothese aufgestellt, daß es sich beim SS um einen Immundefekt handelt, der genetisch und/oder durch einen Virus verursacht ist und zu einer

Aktivierung der B-Zellen führt (25).

2.10. Subgruppen des SS

Zwischen Patienten, die gleichzeitig an einer RA und dem SS leiden, und solchen, die nur das Sicca Syndrom aufweisen, gibt es signifikante Unterschiede.

Als erster verdeutlichten Bloch et al. (10) diese Diskrepanz. Sie unterteilten ihre Patienten in fünf Gruppen. Gruppe A erfaßt alle Fälle mit assoziierter RA, Gruppe B die mit vermutlicher RA, Gruppe C die Fälle mit Sklerodermie, Gruppe D diejenigen mit Polymyositis und Gruppe E enthält die Patienten, die nur am SS leiden.

Bei Gruppe E waren viele Sicca-Symptome wie Xerostomie, Parotisschwellung, Trockenheit der Vagina und Befall der Lunge, ebenso wie Purpura und Hyposthenurie stärker ausgeprägt als bei Gruppe A. Alle Fälle mit Neuropathie und Retikulumzellsarkom stammten aus Gruppe E. Das Ausmaß der Augensymptomatik und der Vaskulitis war bei beiden Gruppen gleich. Histologisch fanden sich bei Gruppe E die Lymphozyteninfiltrate in größerer Dichte und in mehr Organen als bei Gruppe A.

Die Labordaten ergaben bei Gruppe E eine vermehrte Leukopenie und Hypergammaglobulinämie, aber eine geringere Hypalbuminämie als bei Gruppe A. ANF waren bei Gruppe E öfter und in höheren Titern als bei Gruppe A vertreten und zeigten bei der Kernfloureszenz alle drei Muster, während bei Gruppe A zwar des gesprenkelte und homogene, nicht aber das nukleoäre Muster vorhanden war. Im Gegensatz zu Gruppe A reagierte bei Gruppe E die Mehrheit beim "Complement Fixation Test with Tissue Extract", bei der "Passive Coutaneous Anaphylactic Reaction" und bei den "Precipitin Reactions with Tissue Extract". LE-Zellen fanden sich nur bei Patienten der Gruppe A, die an schwerer RA litten. Hinsichtlich der Rheumafaktoren und der Antithyroidantikörper gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Diese Ergebnisse von Bloch wurden später teilweise von anderen bestätigt. Weitere Differenzen zwischen beiden Patientengruppen wurden gefunden.

ASDA (38,65), Sensibilität für PHA und positiver Dinitrochlorbenzen-Haut-Test (42) wurde bei Patienten mit begleitender RA in viel stärkerem Maß, Antikörper gegen anti-SS-B bzw. anti-Ha (40,41) und das HLA B8 und DW3+ (44,45,-46) in schwächerer Ausprägung gefunden als bei Fällen mit unkompliziertem SS. Das Risiko eines Lymphoms ist in beiden Gruppen ähnlich (58).

3. Neuropathie beim Sjögren Syndrom

Wie aus der vorausgegangenen Einführung zu entnehmen ist, können beim SS eine große Anzahl der Organe befallen sein. Störungen des Nervensystems sind bisher nicht oft beschrieben worden. Bis zum Jahre 1980 sind im "Index Medicus" nur sieben Veröffentlichungen angegeben, die sich mit Neuropathien beim SS befassen. Bei umfassenden Falldarstellungen des SS kommen jedoch regelmäßig Patienten mit neurologischen Ausfällen vor, werden aber nur selten genauer beschriebn. Insgesamt finden sich 25 Fälle einer Neuropathie beim SS. Einige von ihnen werden nur beiläufig erwähnt. Ein weiterer Fall wurde mir von Herrn Prof. Dr. Schrader, Direktor der Neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern in München, mitgeteilt.

Es treten Polyneuropathien, Schädigungen der Hirnnerven, Mononeuritiden und Kleinhirnsyndrome auf.

Bei dem folgenden Überblick über die Literatur sind die Patienten durchnummeriert, um spätere Rückbezüge zu erleichtern.

3.1. Fälle 1 bis 10

Die einzig größere Untersuchung über die Neuropathie beim SS stammt von Kaltreider und Talal (37). Sie hatten

dafür innerhalb von zehn Jahren zehn Patienten gesammelt, deren neurologischen Anamnesen und Befunde im folgenden aufgeführt sind.

Fall 1: "Sie klagte über Taubheit und Parästhesien der unteren Extremitäten und des linken Gesichts von drei Jahren Dauer. Es war eine Hypästhesie aller Sinnesqualitäten vorhanden und eine milde Hyperpathie distal der Tibiamitte und der Handgelenke. In der Verteilung des zweiten und dritten Teils des linken Nervus trigeminus fand sich eine verminderte Wahrnehmung von spitzer und leichter Berührung mit einer milden Hyperpathie. Bilaterale Chvostek-Zeichen, ein reduzierter Geschmackssinn für salzig und süß über der linken Zungenseite und fehlende Achillessehnenreflexe (ASR) wurden festgestellt." (case 1, M.Mc.)

Fall 2: "...entwickelte die Patientin eine symmetrische, gemischte periphere Neuropathie der unteren Extremitäten. ASR fehlten....eine sensorische Trigeminusneuropathie entwickelte sich. Sie befiel den zweiten und dritten Hautbezirk und war charakterisiert durch Parästhesien, Taubheit und verminderte Wahrnehmung von Nadelstich und Berührung." (case 2, I.W.)

Fall 3: "..eine bilaterale sensorische Trigeminusneuropathie war seit drei Jahren vorhanden....Es war eine bilaterale Taubheit des Gesichts und ein klopfender Schmerz in der Mandibula vorhanden. Die Wahrnehmung von leichter Berührung und Nadelstich war in allen drei Teilen des N. trigeminus herabgesetzt....Im folgenden Jahr dauerte die Taubheit des Gesichts an und breitete sich auf die Innenseite des Mundes aus. Der Geschmack über der Zunge und dem Gaumen war herabgesetzt." (case 3, E.L.)

Fall 4: "Es war eine distale, symmetrische Hypästhesie aller Sinnesqualitäten in Strumpfform vorhanden. Die ASR fehlten. Die Wahrnehmung für Berührung und Stich war herabgesetzt und Parästhesien und Taubheit waren im Bereich des zweiten und dritten Teils des linken Nervus trigeminus vor-

handen. Anisokorie, bilaterale Anosmie und reduzierter Geschmackssinn wurden nachgewiesen." (case 4, M.M.)

Fall 5: "Sie entwickelte schmerzhafte Parästhesien in Handschuh- und Strumpfform. Die neurologische Untersuchung zeigte eine symmetrische, gemischte, distale Neuropathie. Das Gefühl für Berührung, Vibration und Position war herabgesetzt." (case 5, J.T.)

Fall 6: "...Schwäche, distalen Parästhesien und Dysästhesien in Armen und Beinen. Die Untersuchung zeigte einen bilateralen Spitzfuß und fehlende Patellar- und Achillessehnenreflexe. Alle Sinnesqualitäten unter den Knien und den Ellebogen waren vermindert." (case 6, L.S.)

Fall 7: "...distale Parästhesien der Extremitäten und links einen vorübergehenden Spitzfuß. Es war eine Hypästhesie aller Sinnesqualitäten in den Füßen, Schwäche der Dorsalflexion des linken Fußes und fehlende ASR vorhanden." (case 7, L.T.)

Fall 8: "...entwickelte sie Taubheit und prickelnde Parästhesien der unteren Extremitäten. Es fand sich eine Hypästhesie aller Sinnesqualitäten bis in die Höhe der Tibiamitte. ASR fehlten....Während der letzten sechs Monate hat die Patientin eine tiefe, distale Schwäche und schmerzhafte Dysästhesien entwickelt. Es ist eine fortgeschrittene, symmetrische, gemischte periphere Neuropathie vorhanden." (case 8, V.M.)

Fall 9: "...ein plötzliches Einsetzen von Taubheit und schmerzhaften Dysästhesien in beiden Händen. Die neurologische Erhebung zeigte eine Mononeuritis multiplex, die beidseitig die sensorische Komponente des Nervus ulnaris, medianus und suralis betraf und die motorische Komponente des rechten Nervus medianus." (case 9, L.B.R.)

Fall 10: "...litt sie an dem spontanen und abrupten Einsetzen von Schmerz und Taubheit über dem linken Fußrücken. Der Schmerz verschwand schrittweise, aber die Taubheit ist bis jetzt geblieben. Es findet sich eine herabge-

setzte Wahrnehmung von leichter Berührung, Nadelstich und Temperatur innerhalb eines scharf umschriebenen Bereich des linken Fußrückens." (case 10, G.S.)

Vier dieser Fälle, die ein Pseudolymphom oder ein Retikulumzellsarkom aufwiesen, sind auch in anderen Veröffentlichungen von Talal beschrieben, wodurch einige Ergänzungen zu deren allgemeinen Anamnesen gemacht werden können.

zu Fall 2: Diese Patientin hatte "eine schmerzhafte Schwellung der proximalen Interphalangealgelenke beidseits und Parästhesien in beiden Händen.....Eine generalisierte urtikarielle Eruption entwickelte sich, die bei der Biopsie eine Perivaskulitis und eine subepidermale, blasige Formation zeigte...Weitere Anzeichen einer Arthritis hat es nicht gegeben." (56: case 5, I.W.)

zu Fall 6: "Die Patientin litt an einer progressiven Muskelschwäche trotz Behandlung mi Chlorambucil." (56: case 4, L.S.)

zu Fall 9: "...eine Hashimoto-Thyreoditis hatte sich entwickelt....Die Erhöhung aller Immunoglobuline ließ eine sekundäre Makroglobulinämie vermuten." (54: case IV, L.B.R.)

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung, des Labors und der Pathologie sind in dem Artikel in übersichtlichen Tabellen aufgegliedert, die im folgenden leicht verändert wiedergegeben werden.

Tabelle 1 - Klinische Daten

Fall	Alter*	Dauer* SS	Dauer* NP[1]	Lymph. Hspmeg.[2,3]	Purp.[4]	Rayn.[5]	Begleiterkrankungen
1	52	6	3	+	-	+	+	Glomerulonephritis
2	49	10	4	+	+	+	-	Pseudolymphom
3	48	5	3	-	-	+	-	milde RA
4	73	14	10	-	+	-	-	Coombspositive hämolytische Anämie
5	55	8	3	+	+	+	-	Retikulumzellsarkom
6	69	12	4	+	-	-	-	Pseudolymphom
7	63	1	2	+	+	-	-	schwere RA, digitale Nekrosen
8	47	9	5	-	-	-	-	schwere RA
9	52	13	6Mon.	+	+	+	-	Pseudolymphom
10	41	7	4	+	+	+	+	Renale tubuläre Acidose

*Angabe in Jahren, 1=Neuropathie, 2=Lymphadenopathie, 3=Hepatosplenomegalie, 4=Purpura, 5=Raynaud Phänomen

Tabelle 2 - Labordaten

Fall	Le.[1]	BSG[2]	Bent.[3]	G.[4]	Kryo.[5]	ANF	Ath.[6]
1	4400	108	1:4096	2,6	positiv	1:1000	-
2	3400	120	1:512	3,3	positiv	1:1000	1:2048
3	5500	44	1:128	3,1	negativ	1:16	1:10
4	5300	40	1:4096	1,5	negativ	1:256	1:16
5	2100	44	1:4096	2,6	negativ	1:32	1:2048
6	8750	59	1:4096	2,4	negativ	-	-
7	1000	115	1:4096	3,5	negativ	1:480	1:16
8	4300	80	1:4096	1,4	negativ	-	-
9	2100	85	1:4096	2,9	negativ	1:64	1:4096
10	2200	118	1:512	3,2	negativ	1:16	1:16

1=niedrigste Leukozytenzahl pro mm^3, 2=Blutsenkungsgeschwindigkeit in mm/Std., 3=Bentonite-Flockulationstiter, 4=höchster Gammaglobulinwert (0,6-2,0g/100ml), 5=Kryoglobulin, 6=Antithyroidantikörper

Bei keinem Patienten wurden LE-Zellen nachgewiesen. Der Babinski-Reflex war nie positiv. Röngtenaufnahmen des Schädels und der Wirbelsäule und EEG-Ableitungen waren unauffällig. Die Glucosetoleranz war bis auf ein gering pathologisches Verhalten bei Fall 6 immer normal. Transaminase, Aldolase und Kreatinphosphokinase bewegten sich im Normbereich.

Tabelle 3 - Neurologische Erscheinungen

Fall	Neuropathie peripher	Neuropathie kranial	Lumb.[1] 2	Lumb.[1] 3	Steroide[4]
1	sensorisch	links V (Teile 2,3); Geschmacksverlust links; bilaterale Chvostek-Zeichen	40	0	mäßige Besserung (3 Wochen)
2	gemischt	links V (Teile 2,3)	24	1	mäß. Bessrg. nur peripher, Entwicklg. d. kranialen NP
3	keine	bilateral (Teile 1,2, 3);Geschmacksverlust bilateral; fehlender rechter Kornealreflex	-	-	keine Heilung
4	sensorisch	links V (Teile 2,3); Anisokorie; Anosmie	37	1	keine Heilung
5	gemischt	Anosmie	36	1	Totalremission (1 Jahr)
6	gemischt	keine	57	18	nicht gegeben
7	gemischt	keine	-	-	nicht gegeben
8	gemischt	keine	38	4	Entwicklung unt. Steroid.
9	Mononeuritis multiplex	keine	40	0	Entwicklung unt. Steroid.
10	sensorische Mononeuritis	keine	-	-	nicht gegeben

1=Lumbalpunktion, 2=Protein in mg/100ml, 3=Zellen bzw. Lymphozyten/mm^3, 4=Effekt der Steroidbehandlung

Tabelle 3 - Fortsetzung

Fall	Elektromyogramm	Leitgsgeschw.[1]		Distale Latenz
1	normal Deltoideus, Tibialis anterior	ulnar peronäal	80.0 38.9	normal verlängert
2	Denervationsmuster Tib.ant.	Tib.post.	40.5	verlängert
3	normal Masseter, Deltoideus, Quadriceps	ulnar	86.0	normal
4	Denervationsmuster Tib.ant.	ulnar	62.0	normal
5	-	-	-	-
6	Neuropathisch	-	-	-
7	-	-	-	-
8	Denervationsmuster Tib.ant., Quadriceps	ulnar peronäal	57.5 39.6	normal verlängert
9	-	-	-	-
10	-	-	-	-

1=motorische Nervenleitungsgeschwindigkeit (normal 40m/sec)

Tabelle 4 - Pathologische Befunde

Fall	Nerv	Muskel
1	chronische Vaskulitis, Demyelination	nekrotisierende Vaskulitis, Denervationsatrophie
2	kein	Denervationsatrophie
3	kein	chronische Perivaskulitis, Denervationsatrophie, chronische fokale Myositis
4	kein	nekrotisierende Vaskulitis
5	Intimaproliferation (Autopsie)	nekrotisierende Panarteritis, chronische fokale Myositis
6	akute und chronische nekrotisierende Vaskulitis	kein
7	kein	chronische Vaskulitis
8	kein	kein
9	Demyelation	nekrotisierende Vaskulitis, chronische fokale Myositis
10	kein	Perivaskulitis, chronische fokale Myositis

Tabelle 4 - Fortsetzung

Fall	Lymphknoten	andere
1	Hyperplasie	weitverbreitete Vaskulitis, Glomerulonephritis, atypische Lymphoidhyperplasie
2	atypische Hyperplasie (Pseudolymphom)	akute Hautvaskulitis
3	kein	normale Niere
4	Hyperplasie	kein
5	Retikulumzellsarkom	weitverbreitetes Ret.zellsarkom
6	atypische Hyperplasie (Pseudolymphom)	periportale Rundzellen, Leber
7	Hyperplasie	kein
8	kein	kein
9	atypische Hyperplasie (Pseudolymphom)	Hashimoto Thyreoditis, atypische Lungeninfiltrate
10	kein	interstitielle Fibrose und Entzündung, Niere

Als Resultat wird festgehalten: "Sieben Patienten hatten eine periphere Neuropathie...Die Verteilung der sensorischen Veränderungen war charakteristischerweise vom distalen, symmetrischen "Handschuh und Strumpf"-Typ. Die unteren Extremitäten waren früher und in größerem Ausmaß befallen als die oberen. Die Patienten klagten am häufigsten über Taubheit und prickelnde Parästhesien und nur selten über schmerzhafte Dysästhesien. Die Wahrnehmung aller Sinnesqualitäten war herabgesetzt. Die Achillessehnenreflexe fehlten immer. Milde, distale Schwäche war bei fünf von sieben vorhanden.

Vier Patienten hatten eine sensorische Trigeminusneuropathie...Alle klagten über Taubheit und schlecht beschreibbare Parästhesien mit reduzierter und/oder veränderter Wahrnehmung von Berührung und Schmerz im Bereich von zwei oder mehr Bezirken des N. trigeminus. Keiner hatte schmerzhafte Parästhesien...Ein herabgesetzter Reflex der rechten Cornea ...war in einem Fall vorhanden. Drei ...hatten einen

reduzierten Geschmackssinn. ...Anosmie (zwei Fälle) und ein Einzelfall mit bilateralem Chvostek-Zeichen und Anisokorie.

Die Patienten mit asymmetrischer Neuropathie erlebten einen plötzlichen Beginn von Parästhesien und Taubheit in der Verteilung der sensiblen Hautnervenäste. Der N. medianus bei einem Patient zeigte einen gemischten Befall.

Vier der sechs abgenommenen Elektromyogramme zeigten Veränderungen, die mit einem Denervationsprozeß vereinbar waren.

...Sechs Liquorbefunde waren normal und einer zeigte Pleiozytosis und leicht erhöhtes Protein. ...

Die Resultate der Prednison-Therapie...Besserung bei drei der fünf behandelten Patienten. Drei Patienten entwickelten eine Neuropathie während der Steroidtherapie.

Peripheres Nervengewebe wurde ... von vier Patienten genommen. Drei zeigten akute und/oder chronische Vaskulitis oder Perivaskulitis. Drei zeigten Demyelinisierung. Postmortale Untersuchung des sensorischen Kerns des N. trigeminus beim Patienten 1 konnte keine Entzündung zeigen trotz weitverbreiteter Vaskulitis in anderen Gehirnarealen.

Muskelgewebe wurde von acht Fällen genommen. Sieben zeigten Vaskulitis oder Perivaskulitis..., vier chronische, herdförmige Myositis und drei Denervationsatrophie."

In der Diskussion schließt sich ein Überblick über das Vorkommen peripherer Neuropathien bei anderen Kollagenosen im Vergleich zum Sjögren Syndrom an.

"Bei der Rheumatoiden Arthritis ist ein Spektrum, das von peripheren, sensorischen Symptomen allein bis zu vielfältigen, schweren, behindernden Mononeuritiden reicht, beschrieben worden...Eine direkte Korrelation wurde zwischen dem Grad der Systemvaskulitis und der Schwere des neurologischen Ausfalls gesehen." Beim Lupus Erythematosus kommen vereinzelt symmetrische, motorische Polyneuropathien vor. Die Liquorproteinkonzentration ist gewöhnlich bemer-

kenswert erhöht. "Pathologisches Material zeigt gewöhnlich eine Degeneration peripherer Nerven verbunden mit einer proliferativen Endarteritis, einer akuten Vaskulitis und perivaskulären Lymphozytenanhäufungen." Bei der Polyarteritis nodosa treten Mononeuritiden in etwa 50% der Fälle auf, die hauptsächlich die Motorik und ganze Nerven befallen. Die Vasa nervorum sind dabei verändert. "Die periphere Neuropathie unserer Patienten mit Sjögren Syndrom war charakteristischerweise sensorisch...Alle Sinnesqualitäten waren gelegentlich vermindert. Der Beginn und Verlauf der asymmetrischen Läsionen war typisch für eine ischämische Schädigung der Nervenäste....Das klinische Bild der peripheren Neuropathie beim Sjögren Syndrom ist ununterscheidbar von dem bei der Rheumatoiden Arthritis."

Kraniale Neuropathien werden als Einzelfälle beim Lupus Erythematosus, der RA und der Sklerodermie aufgezählt.

Zur Pathogenese schreiben die Autoren: "Das Biopsie- und Autopsiematerial unserer Fälle ergab ein überreiches Hervortreten von Vaskulitis und Perivaskulitis in Muskel und Nerv....es ist notwendigerweise eine diffuse, zufällige, ischämische Gefäßschädigung des Nerven auf jeder Stufe zu postulieren....Zu der Vaskulitis hinzu zeigten unsere Patienten eine strenge Korrelation mit einer Hypergammaglobulinämie, Autoantikörperformation und einer Lymphoproliferation, die zur Atypie und reinem Lymphom neigt."

3.2. Fall 11:

Attwood und Poser (66) beschrieben 1956 als erste und sehr ausführlich eine Neuropathie beim SS. Es handelte sich um eine 50-jährige Frau, die zeitweilig an eitrig geschwollenen Parotiden, an Brennen der Augen und an einer Abnahme der Schweißsekretion gelitten hatte. Sie wies keinerlei arthritische Symptome auf.

Ihre Laborwerte waren bei folgenden Parametern pathologisch:

		Juli 1958	Mai 1960
Blut:	Leukozyten	4800, 5470	5800 /ml
	Albumin	2.96, 2.54	2.96 g/100ml
	Globulin	6.92, 7.34	6.45 g/100ml
	BSG	24	22 mm/Std.
Liquor:	Leukozyten	6, 14	2 /ml
	Erythrozyten	7, 101	0 /ml
	Protein	39, 63, 52	28 g/100ml
	Gold Kolloid	5552210000,5555532100	5553211000
	Reaktion	555531100	
C-reaktives Protein		2+	
Sia Test:		positiv	
Serumelektrophorese:			
Albumin		38, 20	16 %
Globulin:	alpha$_1$	4, 4	4 %
	alpha$_2$	15, 9	12 %
	beta	16, 14	9 %
	gamma	27, 53	59 %

Die übrigen Labordaten waren unauffällig. (Hb, Hkt, Thrombozyten, VDRL, Blutzucker, Cholesterol, Kryoglobulin, Makroglobulin, LE-Zellen, Urinbefund u.v.a.m.).

Die neurologischen Symptome werden so beschrieben : " 1953 hatte die Patientin plötzlich eine schlaffe Lähmung der rechten Gesichtsseite, die vier bis fünf Wochen dauerte und schrittweise besser wurde....1954 entwickelten sich plötzlich eine Ptosis des rechten Augenlids und eine Diplopie, die nahezu sechs Wochen dauerten und schrittweise besser wurden. In dieser Zeit klagte sie über extreme Schwäche und bemerkte prickelnde Sensationen in beiden Händen und Füßen, die bis zu ihrer Aufnahme 1958 andauerten. Leichtes Schleppen der Sprache und eine Hypästhesie über der rechten Jochbogenwölbung entwickelten sich dann auch und blieben. ...Bei der körperlichen Untersuchung wurde folgendes festgestellt:...Es war ein bemerkenswertes Schleppen ihrer Sprache vorhanden. Die Augen zeigten ...ein bilaterale Ptosis-...Die Pupillen waren ungleich weit und irregulär und reagierten langsam bei Licht und Akkomodation....Sie hatte

ein mäßige Schwäche des äußeren rechten Gesichts; die Uvula war nach links gezogen, und die Zunge, die rechts merklich atrophisch war, nach rechts vorne abgewichen. Der Gang war etwas breitbasig, mit leichter Ataxie beim Wenden. Die Koordination jedes Beines war schlecht. Es war eine leichte Dysdiadochokinese vorhanden, und träge Patellarreflexe ausgenommen, die mit Aktivierung beidseitig gleich waren, war die Patientin ohne Reflexe. Der Plantarreflex ergab eine Flexion; sie hatte ein vermindertes Vibrationsempfinden beider unterer Extremitäten. Positions-, Berührungs- und Schmerzempfinden waren überall normal. Die Medikation bestand in Triamcinolon...1960...ergab die neurologische und allgemeine Untersuchung exakt dieselben Befunde wie bei der ersten Aufnahme... trotz der starken subjektiven Besserung."

"Die neurologischen Veränderungen in dem vorliegenden Fall beruhen auf multiplen Hirnnervenlähmungen und einer peripheren Neuropathie.",stellen die Autoren fest. Seltsamerweise übergehen sie den pathologischen Liquorbefund, die Ataxie und die Dysdiadochokinese, die bei normalen Positionsempfinden auf ein Kleinhirnsyndrom hinweisen.

Im weiteren Artikel gehen die Autoren auf die Ätiologie die pathologischen Befunde, die Differentialdiagnose und die Behandlung des SS ein und zeigen die Verbindung dieser Krankheit mit der RA auf. Insbesondere betonen sie die Ähnlichkeit der vorliegenden Neuropathie mit der bei der RA, die auf einer Vaskulitis der Nervengefäße beruht.

3.3. Fall 12 und 13:

In der israelischen Zeitschrift "Harefuah" veröffentlichte Rabey M. einen Artikel mit dem Titel "Neurologische Komplikationen des Sjögren Syndroms", in dem er zwei Patientinnen mit Polyneuropathie beschreibt.(67)

Fall 12: Die erste Patientin, eine 57-jährige Frau, hatte mit 27 Jahren eine Lähmung ihrer rechten Gesichtshälfte erlitten. Mit 38 Jahren stellte sich eine chronische

Entzündung der Augen und des Mundes ein, worauf ein SS diagnostiziert wurde. Danach litt sie häufig an Augenentzündungen und mußte deswegen oft ins Krankenhaus. Sie hatte keine Arthritis, keine Purpura und auch keine Schmerzen. Seit einigen Monaten klagt sie über dauernde Schmerzen und Schwäche in den Fußsohlen und Schwäche in den Unterschenkeln. Die neurologische Untersuchung ergab: starke Kraft in den Unterschenkeln, keine Schlaffheit, keine Faszillationen; beidseits kein ASR und schwacher Patellarsehnenreflex; Hypästhesie von Schmerz und Temperatur, am stärksten ausgeprägt in Handschuh- und Strumpfform; kein Lasuege-Zeichen. Die innere Untersuchung ergab keine Auffälligkeiten. Labordaten: Blutsenkung 34/59; Blutzucker, Leberwerte, Eiweiß, Elektrophorese und Immunelektrophorese ohne Befund; keine Antikörper gegen Speicheldrüsen; keine ANF; LATEX- und Waaler-Rose-Test negativ; keine Penicillinallergie; Liquor ohne Befund; Röngten der Wirbelsäule und des Thorax ohne Befund; Elektromyogramm des M. deltoideus und des M. tibialis anterior beidseits normal, keine Denervationszeichen; Muskelbiopsie ohne Veränderungen.

Fall 13: Als zweite wird eine 72-jährige Frau beschrieben. Als 40-Jährige bekam sie Sehstörungen. Auf Grund verminderter Tränen- und Speichelproduktion wurde ein SS festgestellt. Sie litt an RA in den Händen. Mit 69 Jahren war sie wegen eines Herzklappenfehlers mehrmals in Behandlung. Sie wies einen homonymen Gesichtsfeldausfall im rechten oberen Quadranten auf. Neurologischer Befund: Sehnerv und Gehirnnerven ohne Befund; grobe Kraft in den Schenkeln vorhanden, keine Schlaffheit; beidseits keine ASR und Patellarsehnenreflexe; Vibrationssinn in den Fingern herabgesetzt. Labordaten: BSG 23/33; Blutbild normal; keine ANF; Latex- und Waaler-Rose-Test positiv. Die Patientin wurde mit gefäßerweiternden Mitteln behandelt, worauf nach einiger Zeit der Gesichtsfeldausfall zurückging. Außerdem bekam sie zur Therapie der RA Steroide.

3.4. Fall 14

In einem Brief an die "Annals of Internal Medicine" beschreibt E. Wayne Massey einen Fall von SS und Mononeuritis Multiplex. (68)

"Eine 54-jährige Frau mit einer zehnjährigen Geschichte einer Xerostomie, Xeroophtalmie und eines Raynaud Phänomens hatte seit Jahren nachts eine zeitweilige Taubheit in beiden Händen erfahren. In jüngerer Zeit hatte sie Schwierigkeiten beim Öffnen von Türen und dem Drehen der Knöpfe mit ihrer rechten Hand gehabt. Beidseitige laterale Taubheit der Schenkel war ohne Minderung seit zwei Jahren vorhanden gewesen....Vier Jahre früher hatte sie einen Zoster im D_4-Dermatom rechts gehabt.

Die neurologische Untersuchung ergab keine Anosmie, Drusen auf der Papille, Achillessehnenreflexe, die nur bei Aktivierung abnehmbar waren, interossäre Schwäche und Atrophie der rechten Hand, beidseits bemerkenswerte Schwäche des M. abductor pollicis brevis und des M. opponens pollicis, in beiden Handgelenken das Tunnelsyndrom, Sensibilitätsverlust in beiden anterolateralen Schenkeln und ein milder Vibrationsverlust in den Zehen. Das Elektromyogramm zeigte keine Denervation und normale, motorische Potentiale bei leichter Polyphasie in dem rechten M. tibialis anterior. Nervenleileitungsgeschwindigkeit enthüllte einen Leitungsblock des rechten N. ulnaris im Ellebogen (39 m/s über, 55 m/s unter dem Ellebogen; sensorische Latenz nicht abnehmbar); bilaterale Medianusneuropathie in den Handgelenken (motorische Distallatenz des rechten Medianus 4.2ms, sensorische Latenz 3.9ms; motorische Distallatenz des Medianus links 4.4ms, sensorische Latenz 3.8ms; Leitungsgeschwindigkeit 55 m/s); eine normale Peroneal-Distallatenz, aber eine subnormale Leitungsgeschwindigkeit (40 m/s) und eine leicht verlängerte sensorische Latenz des Suralis (4.3ms auf 14cm). Die Amplituden waren zerstreut, aber innerhalb eines normalen Bereichs in den distalen N. mediani. Eine

intermittierendes Schienen der Handgelenke und Hochhalten der Ellebogen hat die meisten Symptome seit einem Jahr gebessert. Die Taubheit der Schenkel bleibt bestehen. Die Kraft des Thenarmuskels hat sich stark gebessert."

3.5. Fall 15

Die spanischen Ärzte Lopez, Ricoy et al. berichteten 1975 über einen 64-jährigen Mann mit SS und Multineuritis. (69)

Seit der Diagnose eines SS und einer RA vor zehn Jahren wurde der Patient mit Steroiden und Antiphlogistika behandelt. "Vor sechs Jahren, nachdem Muskelschmerzen von einem Monat Dauer vorrausgegangen waren, entstand das Bild einer progressiven und inkompletten Lähmung der Extremitäten ohne genaue Systemifikation und ohne die Sensorik oder die Hirnnerven zu befallen. Fast völlige Wiederherstellung in einem Monat. Vor einem Jahr ein neuer Anfall, der im linken Arm begann und sich in wenigen Minuten auf die übrigen Extremitäten ausgebreitet hatte unter Beteiligung der Sphinkteren, ohne Einbeziehung der Sensibilität oder der Hirnnerven. Eine Wiederherstellung setzte am vierten Tag in assymmetrischer und inkompletter Form ein, viel besser in den linken Extremitäten und von distalem Charakter. Zur Zeit und seit vier Monaten bleibt das Bild konstant und zeigt ein bedeutendes motorisches und sensitives Defizit an den Extremitäten sowie eine Beteiligung des Herzens und der Nieren. Bei der neurologischen Untersuchung ergibt sich eine Gangataxie, eine bemerkenswerte Amyotrophie, proximal und distal, besonders am Schultergürtel. Lebendige und symmetrische Reflexe. Verminderung der Tiefen-, bei erhaltener Oberflächensensibilität. Keine Beteiligung der Hirnnerven außer einer Anisokorie wegen einer Mydriasis rechts. Kein Tremor, keine Kleinhirnzeichen. Livedo racemosa und trophische Veränderungen in den Nägeln. Keine Viszeromegalie...eine ischämische Kardiomyopathie mit ventrikulären Extrasystolen. Die

Laboruntersuchung zeigte eine mäßige Leukozytose bei normaler Erythrozytenzahl. BSG 47/65. Eiweiß-Elektrophorese des Serums: normal. Blutchemie: mäßige Erhöhung des Harnstoffs. Hämaturie mit Beteiligung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearence 50cm^2/min). Die immunologische Untersuchung zeigt: ANF positiv bei 1:10; Latex positiv bei 1:1280; Liquor: normal; Porphyrinserologie: negativ.

Die radiologische Untersuchung zeigte eine generalisierte Osteoporose, Zeichen von Knochenreabsorption in den Metatarsalköpfen mit Zysten und in den Handwurzeln bilateral.

Das EMG zeigte gemischt myopathische und neurologische Zeichen....Es entstand ein Zwischenmuster, das sich bei maximaler Anstrengung durch normale motorische Einheiten oder leichte Erhöhung der Spannung schlecht darstellte, von gekürzter Dauer war und ein Vorherrschen der Polyphasien zeigte. Der Fußmuskel hatte keine Willensaktivität. Die "Ischias-Poplitei externi-Nerven" waren unerregbar und die motorische Leitfähigkeit des N. "cubitalis" (=ulnaris) und medianus war vermindert. Die sensorische Leitungsgeschwindigkeit ist nicht untersucht worden.

Die Biopsie des N. suralis zeigte einen verhaltenen Verlust der Myelinfasern mit Unregelmäßigkeit einiger Scheiden und Läsionen von Gefäßen mittleren Kalibers, die Rundzellinfiltrate in der Media und Adventitia zeigten. Es gab keine Amyloidablagerungen.

In der Muskelbiopsie bestanden Arterienläsionen, die sich mit denen der Nerven überlagerten, zusammen mit einer intensiven Muskelatrophie. Die Atrophie erreicht ganze Faszikel oder Fasergruppen, die im Zentrum des Faszikels relativ gut erhalten sind. In einem solchen Fall tritt die Atrophie vor allem perifaszikulär auf. Ebenso beobachtet man im Zentrum der Faszikel einzelne "Ringfasern", die zum Typ II gehören, aber eine Umkehrung der enzymatisch-oxyidativen Reaktion aufweisen. Andererseits existieren herdförmig dege-

nerative und nekrotische Veränderungen der Muskelfasern mit überreicher Infiltration von Monozyten und einigen Polynukleären...Während dieser Periode hat der Patient an einer stärkeren funktionellen Impotenz gelitten sowie an einer Verstärkung seiner Arthralgien, die neuerdings beim Wiedereinsatz der Steroidtherapie besser geworden sind."

"Es handelt sich also um einen Patient mit seropositivem Sjögren Syndrom, der nach langer Entwicklung zwei Episoden einer assymmetrischen Lähmung der Extremitäten mit Beteiligung des Rückenmarks (Befall der Sphinkteren) erlitten hatte; multineuritisch (Beginn distal und assymmetrisch) und mit einem Befall des Muskels (Myalgien)."

Die Autoren heben die fast völlige Wiederherstellung der Tetraplegie und die lebendigen Reflexe als ungewöhnlich für eine Polyneuropathie hervor und erklären sie durch die Myelinbeteiligung. "Deren Pathogenese, von vaskulärem Ursprung, beruht auf minimalen Infarkten, die auf die zugrundeliegende Arteritis zurückzuführen sind."

3.6. Fall 16

Die folgenden zwei Fälle stellen die einzig bisher beschriebenen Kleinhirnaffektionen beim SS dar.

Viala und Masson veröffentlichten 1970 einen Artikel mit dem Titel "Ein zerebello-pyramidales Syndrom mit regressiver Entwicklung im Verlauf der Gougerot-Sjögren'schen Erkrankung". (70)

Eine 55-jährige Frau entwickelt nach vierjähriger Dauer eines SS leichte Zeichen einer Polyarthritis, ein zerebello-pyramidales Syndrom und eine hypochrome Eisenmangelanämie. "Die Temperatur ist subfebril (morgens $37,4^{\circ}$, abends $38,2^{\circ}$) und die Sedimentationsgeschwindigkeit auf 50 mm erhöht." Waaler-Rose- und LATEX-Test positiv, Antikörper gegen Streptokokken negativ, keine ANF oder LE Zellen.

- Histologie des Muskels: "Eine Biopsie des Quadrizeps

zeigt kleine lymphoplasmozytäre Infiltrate interstitiell und im Bereich der Muskelfaszikel selbst..."
- ein leichter, vorübergehender Nierenbefall mit Proteinurie...
- eine hypochrome, hyposiderämische Anämie (Erythrozyten 2830000/ml, Leukozyten 8000/ml, Thrombozyten 260000/ml, Hämatokrit 26%)
- Myelogramm: extrazelluläres Eisen +, wenig Sideroblasten (weniger als 30%), aber einige mit gut sichtbaren Granula, ansonsten normales Myelogramm
- Serumeisen: 37 Mikrogramm %
- Durch die Gabe von Eisenglukonat wurde eine Hypersiderämie hervorgerufen. Die Radio-Eisenaufnahme betrug einmal 5,5%, das anderemal 100%.
- "totale, histaminrefraktäre Achlorhydrie
- Die Papierelektrophorese zeigt eine Erhöhung des Alpha-2--Globulins (Gesamtprotein 31g, Albumin 60%, Alpha-1-Globulin 9%, Alpha-2-Globulin 19%, Beta 6%, Gamma 6%)."
- neurologische Anamnese: "..erschienen ziemlich schnell neurologische Zeichen, die sich in einer Schwäche der unteren Glieder, später der oberen Glieder äußerten. Bald wurde das Bild durch Schwierigkeiten in der Ausdrucksweise vervollständigt. Man glaubte anfangs an eine einfache Hemiplegie, aber eine genauere Untersuchung bestätigte die Existenz eines Kleinhirnsyndroms verbunden mit einem diskreten Pyramidensyndrom rechts.
Das Kleinhirnsymptom äußert sich in:
- einer langsamen und skandierenden Sprache, sehr typisch
- der Unfähigkeit, beim Stand die Sprunggelenke aufrecht zu halten, durch Augenschluß nicht verstärkt; das Gehen ist fast unmöglich
- die Bewegungskleinhirnzeichen sind bei den unteren Extremitäten sehr deutlich, mit Verstärkung der Passivität, wechselnden Reflexen, leichter, bilateraler Hypermetrie, vor allem links. Das Kleinhirnsyndrom ist bei den oberen Extre-

mitäten diskreter und besonders links ausgeprägt.
Das Pyramidensyndrom ist diskreter:
- eine leichte Gesichtsassymmetrie mit einem Verziehen der Haut rechts, Babinski-Zeichen bilateral, deutlicher rechts. Es sind keine objektiven Störungen der Sensibilität, noch Störungen der Sphinkter, noch eine wirkliche Aphasie vorhanden.
- Röngtenaufnahmen des Schädels sind normal, ebenso das EEG
- und die Gamma-Enzephalographie
- die Arteriographie der Carotis links ist normal
- Lumbalpunktion: klarer Liquor, ohne Überdruck
  - 1 Zelle / mm^3
  - Protein 0,10 g
  - Glycorachie: 0,82 g

...Man entscheidet sich für eine Kortikoidtherapie...Der Verlauf geht langsam einer Besserung entgegen....der Stand ist ohne Stütze möglich. Persistieren des Bewegungs-Kleinhirnsyndroms der oberen und unteren Glieder, aber ziemlich diskret. Die Sprache ist nicht besser. Die Pyramidenzeichen sind verschwunden. Die Sedimentationsgeschwindigkeit ist fast normal: 30mm und das Serumeisen beträgt 126 Mikrogramm. Die Kortikoidtherapie wurde weitergeführt....die Kleinhirnzeichen sind fast ganz verschwunden, der Gang ist nur noch etwas ausschweifend, nur die Sprache bleibt sehr pathologisch...Die Papierelekrophorese ist normal...Der Rheumafaktor ist verschwunden..."

Die Autoren stellen fest, daß sie zum erstenmal ein Kleinhirnsyndrom beim SS beschreiben. Als mögliche Ursache für die neurologischen Erscheinungen kommt ein Virus, ein Gefäßschaden, eine Kleinhirnatrophie, ein Neoplasma oder sklerotische Plaques in Frage. Da aber der regressive Verlauf und die Besserung bei Kortikoidgabe sich mit keiner der obigen Möglichkeiten vereinbaren läßt, halten die Autoren einen Kausalzusammenhang des Kleinhirnsyndroms mit dem SS für wahrscheinlich.

3.7. Fall 17

1979 wurde der zweite Fall einer zerebralen Beteiligung beim SS von Maida und Kristoferitsch veröffentlicht. (71)

Die 67-jährige Patientin entwichelt ein SS und eine RA. "Nach einem Jahr Auftreten von zunehmendem Kopfwackeltremor, nach 1 weiteren Jahr Sprachveränderung im Sinne einer skandierenden Sprache, ständige diffuse Kopfschmerzen und zunehmende Vergeßlichkeit und Konzentrationsstörung. Bei der Untersuchung ...konnte folgendes festgestellt werden:...regelmäßiger horizontaler Kopfwackeltremor, Horizontalnystagmus beim Blick nach links und rechts, skandierende Sprache, keine Hirnnervenausfälle, an den Extremitäten Kraft und Tonus allseits normal, die Sehnenreflexe seitengleich sehr lebhaft auslösbar bei negativen Pyramidenbahnzeichen, im FNV Ataxie und Intentionstremor beidseits, im KHV Dysmetrie beidseits, keine Sensibilitätsausfälle...EEG gering abnorm, mit beidseits temporaler Einstreuung monophasischer Thetawellen und Alphawellen bei spurweiser Rechtsbetonung; Computertomographie unauffällig; Brachialisangiographie links: fadendünne Darstellung der Arterien der hinteren Schädelgrube, Phlebogramme unauffällig; blutchemische Befunde unauffällig, Gerinnungsstatus normal; rheumaserologische Befunde: Senkung 26/50, ASLO-Test 600 I.E. (positiv), Waaler-Rose-Test 1:64, Latex-Test 1:40 (positiv), C-reaktives Protein, Konsumptionstest mit Kollagen, Leukozyten und Gefäß negativ, LE-Zellen-Nachweis negativ, ANF größer als 160, Serumelektrophorese Gammaglobulinerhöhung von 17,8%, sonst normal; CH-50 25,0; C_3-Spiegel im Serum: 94mg%, DNA-Antikörpernachweis negativ."

"Der für die zentralnervöse Symptomatik bei unserer Patientin verantwortliche immunreaktive Prozeß konnte durch die erweiterte Liquoruntersuchung dargestellt werden. Wie bei Kollagenosen meist anzutreffen, fanden sich eine mäßige Pleiozytose und ein erhöhter Gesamteiweißwert. Im erweiterten Liquorproteinogramm waren Spuren von β-Lipoprotein und

ein leicht erhöhter Wert für Fibrinogen und α_2-Makroglobulin nachweisbar, was auf eine Störung der Blut-Liquorschranke schließen läßt....Die Erhöhung der Relativprozentanteile (im Verhältnis zum Gesamteiweißwert) der kleinmolekularen Proteine im Liquor - saures α_1-Glykoprotein, Haptoglobin, Coeruloplasmin - läßt eine die Schrankenfunktionsstörung übersteigende Aktivität des entzündlichen Gefäßprozesses vermuten....Es war auch im Serum der Patientin...eine IgG-Vermehrung nachweisbar, diese war aber im Liquor wesentlich stärker ausgeprägt, so daß eine IgG-Produktion im Liquorraum im Rahmen einer Immunvaskulitis angenommen werden muß. Die gleichzeitige Verminderung der Komplementfaktoren C_{3c} und C_4 im Liquor bei normalen Serumwerten weist auf eine Immunkomplexbildung in den Gefäßen des zentralen Nervensystems....Es ließ sich somit nachweisen, daß den langsam progredienten zerebellaren Symptomen bei der Patientin ein immunpathologischer Prozeß zugrunde liegt, entsprechend einem isolierten Befall der Hirngefäße durch eine Immunvaskulitis im Rahmen eines Sjögren Syndroms.

Offen muß noch die Möglichkeit bleiben, daß diese isoliert an den Hirngefäßen vorliegende Vaskulitis die erste Manifestation eines Übergangs zu einem S.L.E. darstellt und weitere Organbeteiligungen folgen werden. Es erhebt sich auch die Frage, ob nicht eine gleichzeitig vorhandene leichte zerebrale Arteriosklerose, in deren Gefolge Antigene freiwerden..., die Manifestation von Immunphänomenen an den Hirngefäßen begünstigen."

3.8. Fall 18 bis 25

In Artikeln, die allgemein über das SS berichten oder in denen eine größere Anzahl von Patienten untersucht worden sind, finden sich immer wieder Kranke mit peripheren Neuropathien.

Fall 18, 19, 20: Mason, Gumpel und Golding gaben 1973 einen Überblick über die klinische Symptomatik des SS. (72)

Darin geben sie auch die Krankengeschichten von drei Patientinnen mit neurologischen Ausfällen wieder.

Fall 18: "Eine 66-jährige Frau brachte Klagen über Veränderungen des Gefühls auf beiden Gesichtsseiten vor. Bei der Untersuchung hatte sie beidseits ein stumpfes Gefühl beim Stechen, das mit dem zweiten Teil beider N. trigemini übereinstimmte." In den folgenden Monaten verlor sie Gewicht und entwickelte ein Raynaud Phänomen, eine Polyarthritis, eine Sklerodermie und eine proximale Myopathie. "Das Gefühl in allen drei Teilen beider N. trigemini war vollständig aufgehoben, die Cornealreflexe fehlten und es fand sich eine Störung des Geschmacks in den vorderen zwei Dritteln der Zunge." Rheumafaktor und ANF wurden festgestellt. (case A.B.)

Fall 19: "Eine 50 Jahre alte Frau brachte Klagen über Jucken und Taubheit der unteren, linken Körperseite und über ein Nachschleppen des linken Fußes vor. Bei der Untersuchung ergab sich ein Verlust aller Sinnesqualitäten in den abhängigen Teilen des linken Armes und des rechten Fusses. Die Reflexe der unteren Glieder fehlten." Die Patientin war pigmentiert und wies eine Hepatosplenomegalie und eine primäre biliäre Zirrhose auf. Ein Jahr später wurde ein Sicca Syndrom festgestellt. Nach vier Jahren "hatte sie einen "glove and stocking"-Verlust aller Sinnesqualitäten in allen Gliedern, eine linksseitige Facialislähmung und eine bilaterale Ptosis entwickelt....Eine Behandlung mit Prednison brachte eine schrittweise Besserung der Neuropathie und die Nervenleitungsgeschwindigkeit, die vorher stark vermindert war, kehrte zu einem normalen Bereich zurück." Eine fibrosierende Alveolitis wurde festgestellt. Im Serum waren die Immunoglobuline G und M erhöht. Die Tests für Rheumafaktoren und antimitochondriale Antikörper waren positiv. (case I.H.)

Fall 20: Eine 58-jährige Frau mit Sicca Syndrom und einer Hypothyreose entwickelte drei Jahre später eine Hypo-

sthenurie, Purpuraattacken der Füße bei normaler Thrombozytenzahl und Blutgerinnung und eine fibrosierende Alveolitis. "Sechs Monate später klagte sie über Schwierigkeiten beim Gehen und Parästhesien in den Beinen. Bei der Untersuchung wurde eine erhebliche motorische Neuropathie mit leichten sensorischen Veränderungen festgestellt. Eine Behandlung mit Prednison brachte eine bemerkenswerte Besserung der Lungen- und Nervenveränderungen. Die Immunologie zeigte erhöhtes IgG und positive Tests für Rheumafaktor, ANF, Antikörper gegen glatte Muskulatur und Antikörper gegen Thyroidmikrosomen." (case S.S.)

Fall 21 und 22: In der großen Kasuistik von Bloch et al. (10) fanden sich unter 62 Patienten zwei mit "einer peripheren Neuropathie verbunden mit einer Arteritis. Behindernde sensorische und motorische Veränderungen waren in den unteren Extremitäten vorhanden und sensorische allein in den oberen." Die Neuropathie der Patientin E-7 (Fall 21) besserte sich auf Kortikoidtherapie hin. Beide Patienten litten an vorübergehenden arthritischen Symptomen und wiesen eine Hyposthenurie auf. Die Patientin E-23 (Fall 22) erlitt einen plötzlichen Hörverlust, worauf eine bilaterale Otitis media festgestellt wurde. Ursache für beides war eine Verstopfung der Eingänge der Eustachischen Röhren durch dicke Krusten. Diese Patientin zeigte röngtenologisch Infiltrate in der Lunge und starb an einem Retikulumzellsarkom. Die Sektion ergab: "Eine Arteritis wurde an mehreren Stellen gefunden, eingeschlossen die Parotis, der Skelettmuskel und der Darm." (case E-7 und E-23)

Fall 23: Unter den 16 SS-Patienten von Denko und Bergenstahl 1960 (73) fanden sich zwei mit Hypo- bzw. Areflexie. Bei einem Kranken (Fall 23) "zeigte die Muskelbiopsie perivaskuläre Infiltrate von Lymphoidzellen und eine beginnende Infiltration von Fettzellen in einem Bezirk normaler Muskelfasern. Eine Nervenbiopsie des rechten Fußes enthüllte eine milde Atrophie und degenerative Veränderun-

gen des M. gastrognemius, hypertrophische (phlebosklerotische) Venen und perivaskuläre Rundzellen." Die 46-jährige Patientin hatte eine fragliche RA. Blutbild: Leukozyten 6000/ml, Hb 12%, BSG 38mm/Std., Globulin 4,4g%, Albumin 3,6g%, C-reaktives Protein 1+. Da bei dieser Untersuchung die Ergebnisse nicht immer den einzelnen Patienten zugeordnet worden sind, ist es nicht möglich die Daten der anderen Patientin zu erfassen.

Fall 24: Weber (74) beschrieb 1945 einen fraglichen Fall eines SS. Die Patientin wies eine Iridozyklitis, Photophobie, bilaterale Parotisschwellung, Xerostomie und Gewichtsverlust auf und starb an einer Bronchopneumonie im Alter von 60 Jahren. Blutbild: Hb 61%, Erythrozyten 3,12 Mio/ml, Leukozyten 4000/ml. "...die Pupillen waren ungleich und inaktiv, die linke Kornea war trüb, die Iris verwaschen und die Pupille irregulär...Die Untersuchung des Nervensystems zeigte keine Auffälligkeit (mit Ausnahme einer bilateralen Ptosis).

Fall 25: Sjögren (75) erwähnte 1935 eine Patientin mit bilateraler Neuritis des Hirnnerven VIII, die außerdem an Arthritis, Myokarditis, chronischer Glomerulonephritis und chronischer Otitis media litt.

3.9. Fall 26:

Durch Herrn Prof. Dr. Schrader, Direktor der Neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern in München, wurde mir ein weiterer Fall eines SS mit einer Polyneuropathie bekannt. (76)

Über die 76-jährige Patientin wird im Arztbrief folgendes berichtet:

Diagnose:

- Sjögren Syndrom mit schwerer armbetonter Polyneuropathie und konsekutiver Muskelatrophie
- Vitamin B12-Stoffwechselstörung
- Herzinsuffizienz mit labiler Hypertonie

- Thrombophlebitis am linken Unterschenkel
- Degenerative Veränderungen der gesamten Wirbelsäule
- Osteoporose
- Chronische Cephalgie
- Colo-Proctitis mit Sigmadivertikulitis
- Verdacht auf konsumierenden Prozeß

Anamnese: ...seit dem Krieg ständig rheumatische Beschwerden in den großen Gelenken und beiden Händen. 1968 erstmals eine Art von Kraftlosigkeit in den Händen und gering pelziges Gefühl in Händen und Fingern. Im Frühjahr in beiden Unterschenkeln und Füßen Schwellungen bemerkt, Gefühl, als ob Fesseln angelegt wären, gleichzeitig Fußheberschwäche links, Bewegungsstörungen in allen Zehen,... Gefühlsstörungen in den Fingern, nachlassende Kraft in den Händen...Seit 8 Jahren verminderte Tränenflüssigkeit im linken Auge, seit vielen Jahren Hängen des linken Augenlids. Gewichtsabnahme in den letzten Monaten ca. 5 kg...

Untersuchungsbefund: ...Leber 2 bis 3 Querfinger derb tastbar,...An den Fingern Heberden'sche Knötchen und ulnare Deviation an den Fingergrund- und Endgelenken, aktive und passive Beweglichkeit der Finger schmerzhaft eingeschränkt. ...leichte linksseitige Ptosis...Schwäche des linken Sternocleidomastoideus...an den Extremitäten schwerste Kraftminderung des rechten Armes, beider Hände, an den beiden Beinen Fußheber und Zehenheber sowie Zehensenker links schwer paretisch, die Muskeleigenreflexe bis auf fehlende ASR beidseits unauffällig, keine Pyramidenbahnzeichen, beim Rombergversuch Fallneigung nach hinten, Steppergang links betont, Bradykinese des linken Armes, gebückte Haltung. Allgemein Muskelatrophie mit deutlicher Armbetonung. Die Prüfung der Sensibilität brachte strumpfförmige Parästhesien an beiden Unterschenkeln und Füßen, Berührungsempfinden an den Zehen sowie an den Fingern und vor allem der rechten Hohlhand praktisch aufgehoben, Schmerzempfindung und Kalt-Warm-Differenzierung noch ausreichend nachweisbar...

Laborwerte: Pathologische Normabweichungen brachte der Urinstatus mit Nachweis von Erythrozyten, Bilirubin und Plattenepithelien, im Blutbild Erythrozyten auf 3,99 Mio/ml leicht vermindert, Thrombozyten auf 331000/ml leicht vermehrt. Elektrophorese unauffällig, Blutzucker-Tagesprofile im Normbereich, Luesserologie negativ. In der Rheumaserologie C-reaktives Protein und Rheumafaktor im Latex-Test stark positiv, ANF deutlich positiv, Titer 1:320, ANF gegen Leber-Ratte und Niere-Maus stark positiv, Antikörper gegen glatte Muskulatur schwach positiv,...Im Liquor Gamma-Globuline auf 19 relativ-% leicht erhöht...

EMG: Ausgeprägte generalisierte Läsion des peripheren Motoneurons im Sinne einer distal und beinbetonten Polyneuropathie. Bei Ableitung aus der kleinen Handmuskulatur Nachweis eines hochaktiven Denervierungsprozesses ohne Restwillkürinnervation oder Reinnervation. Geringgradige aktive Denervierung auch bei Ableitung aus der distalen Fuß- und Zehenstreckmuskulatur.

Beurteilung: Es handelt sich... um eine sehr schwere armbetonte Polyneuropathie mit schwerer Muskelatrophie...- Das Sjögren Syndrom führte bei der Patientin zu einer Ptose des linken Auges, zu deutlicher Tränenverminderung links und zu einem trockenen Mund....

4. Resultate

Die vorausgegangene Aufzählung der Neuropathien beim SS zeigt, daß es sich in der überwiegenden Mehrzahl um Polyneuropathien (16 Fälle) handelt. Seltener kommen Hirnnervenausfälle (10 Fälle) und Mononeuritiden (4 Fälle) vor. Nur vereinzelt treten zerebellare Störungen (2 Fälle) auf.

Die Neuropathie beginnt gewöhnlich einige Jahre nach dem Auftreten des SS. Es werden Zwischenräume bis zu 19 Jahren (Fall 12) angegeben. Fall 7 und 19, bei denen die

Neuropathie ein Jahr vor dem SS diagnostiziert wurde, bilden die einzigen Ausnahmen. Die Patientin 12 litt zehn Jahre vor dem SS an einer Fazialislähmung, die aber wegen des langen Intervalls pathogenetisch nicht mit dem SS in Zusammenhang stehen dürfte.

Wie die Störungen bei den Polyneuropathien verteilt waren, veranschaulicht folgendes Schaubild:

Befall	rein sens.	sens.u.motor.
nur Beine	Fall 1, 4, 12	2, 7, 8
Arme und Beine	Fall 11, 13	5, 6, 19, 20, 21, 22, 26

Die Patienten klagten hauptsächlich über Parästhesien, Schmerzen und Taubheitsgefühl. Hypästhesie wurde bei der Hälfte der Fälle angegeben. Die oberen Extremitäten waren bis auf Fall 26 nur in der Sensibilität gestört. Motorische Erscheinungen beschränkten sich meist auf Schwäche in den Beinen, die nur bei Fall 6 progressiv voranschritt. Bei ihm und bei Fall 7 entwickelte sich ein Spitzfuß. Über ein Nachschleppen des Fußes klagten die Patienten 19 und 26. Bei Fall 20 standen die motorischen Störungen der Beine im Vordergrund des klinischen Bildes, während nur leichte Veränderungen der Sensorik vorhanden waren. Bei vielen Kranken fehlten differenzierte Angaben über die Art ihrer Beschwerden. Es darf angenommen werden, daß bei ihnen keine schwerwiegenden Ausfälle vorhanden gewesen sind, da solche in der Anamnese erwähnt worden wären.

Alle Patienten bis auf Fall 20 und 26 boten das normale Bild einer Polyneuropathie, bei der anfangs Sensibilitätsstörungen der unteren, dann der oberen Extremitäten in der typischen "Handschuh- und Strumpfverteilung" auftreten und sich motorische Störungen auf eine Fußheberschwäche beschränken.

Hirnnervenausfälle traten in Kombination mit distalen Neuropathien auf (Fall 2,4,11,12,15,19,26) oder auch allein (Fall 3,18,24,25). Der N. trigeminus war ein- und zweiseitig, im zweiten und dritten oder allen drei Teilen be-

troffen (Fall 1,2,3,4,11,18). Bis auf den Fall 3, bei dem sich die Taubheit auf die Mundinnenseite ausgebreitet hatte, war nur die Sensibilität der äußeren Haut gestört. Fazialislähmungen traten nur einseitig auf (Fall 11,12,19). An weiteren Störungen der Hirnnerven wurde eine uni- oder bilaterale Ptosis (Fall 11,19,24,26), eine Anisokorie (Fall 4,15,24), eine Lähmung der Zunge und des Gaumensegels (Fall 11) und eine Neuritis des Hirnnerven VIII (Fall 25) beschrieben. Ein herabgesetzter Geschmackssinn (Fall 1,3,4,-18) und eine Anosmie (Fall 4) waren immer mit Trigeminusausfällen vergesellschaftet.

Die Mononeuritiden zeigten ganz unterschiedlich schwere Krankheitsbilder. Fall 9,10 und 25 hatten sensible Ausfälle, wobei bei Fall 9 der N. medianus gemischt befallen war. Fall 14 wies eine starke Schwäche in einigen Handmuskeln auf. Fall 15 bildete eine Ausnahme. Der Patient litt als einziger an Lähmungen aller vier Extremitäten mit gleichzeitigem Befall der Sphinkteren. Die Tiefensensibilität war gestört, die oberflächliche hingegen erhalten. Nur bei ihm waren die Reflexe lebendig und symmetrisch.

Der Verlauf der neurologischen Symptomatik war, soweit angegeben, recht wechselhaft. Spontane Besserungen traten besonders nach Lähmungen auf (Fall 7,10,11,12,15). Sensorische Ausfälle nahmen eher zu als ab. Die Mononeuritiden zeichneten sich durch ihren schlagartigen Beginn aus, während das von den Polyneuropathien und Hirnnervenausfällen nicht berichtet wurde.

Die ASR und z.T. die Patellarsehnenreflexe waren bei den distalen Neuropathien mit einer Ausnahme (Fall 15) nicht abnehmbar. Röngtenaufnahmen des Schädels und der Wirbelsäule, ebenso wie das EEG zeigten keine Besonderheiten. Der Liquorbefund war nur bei Fall 6 und 11 pathologisch.

Die motorische Nervenleitungsgeschwindigkeit und Leitungsverzögerung war bei zehn Patienten gemessen worden, wobei Fall 1,2,8,14,15,19 und 26 pathologische Werte aufwie-

sen. Bei Fall 2,4,8 und 26 waren im EMG Zeichen einer Denervation zu sehen. Bei Fall 6 wird die Angabe gemacht, daß das EMG auf eine Neuropathie hinweist. Die Patientin 14 mit einer Mononeuritis hatte einen Leitungsblock des rechten N. ulnaris und teilweise abnorme Werte bei der Leitungsgeschwindigkeit und der Leitungsverzögerung. Bei der schweren Mononeuritis des Patienten 15 wies das EMG gemischt myopathische und neurologische Zeichen auf. Der N. ischiadicus und popliteus waren unerregbar.

Bei 15 Kranken wurden Muskel- oder Nervenbiopsien angefertigt. Bis auf zwei Ausnahme (Fall 8,12) zeigten alle Patienten pathologische Befunde. Im Muskel fanden sich meist lymphoplaszytäre Infiltrate vaskulär und perivaskulär der kleinen Arterien und Arteriolen (Fall 1,3,4,5,7,15,21,-22,23). Eine nekrotisierende Arteritis zeigte sich bei Fall 1,5 und 9. Eine Denervationsatrophie der Muskelfasern war bei Fall 1,2,3,15 und 23 zu sehen, eine chronisch fokale Myositis bei Fall 5, 9 und 16. Bei den fünf Nervenbiopsien wurde viermal eine Demyelinisation festgestellt (Fall 1,6,-9,15) und ebensooft eine Vaskulitis (Fall 1,6,15,23). Zweimal wurde eine akute Vaskulitis der Haut bei einer Urtikaria gesehen (Fall 1,2). Bei den Fällen 1-10 wurden Lymphknotenbiopsien angefertigt, die von einer einfachen Hyperplasie bis zu Zellentartungen beim Retikulumzellsarkom alle Bilder aufwiesen.

Zur Therapie wurde hauptsächlich Prednison verwandt. Die Erfolge waren ganz unterschiedlich. Selten gab es vollständige Remissionen (Fall 5), öfter teilweise Besserungen (Fall 1,2,15,19,20,21). Manchmal war kein Effekt zu bemerken (Fall 3,4). Einige Male entwickelte sich die Neuropathie nach einer Korikoidtherapie (Fall 2,8,15). Bei Fall 2 trat auf Prednison hin eine leichte Besserung der peripheren Neuropathie ein, während sich die kraniale entwickelte.

Die Fälle mit Kleinhirnsyndrom zeigten eine typische Symptomatik mit skandierender Sprache, starker Gangataxie

und Intentionstremor. Einmal war außerdem ein Pyramidensyndrom festzustellen, das anderemal allgemein zerebrale Störungen. Bei Fall 16 war der Liquorbefund bis auf eine leichte Erhöhung der Glucose normal, während bei Fall 17 durch ein differenziertes Liquorproteinogramm eine Immunvaskulitis der Hirngefäße nachgewiesen werden konnte.

Die allgemeinen Krankheitserscheinungen des SS, die nicht mit der Neuropathie zusammenhingen, waren im Bereich des Normalen. Die SS-spezifischen Laborwerte waren überdurchschnittlich häufig nachweisbar. Alle Patienten zeigten erhöhte Blutsenkungswerte und bis auf Fall 12 positive Rheumafaktorentests. Bei 5 von 8 fand sich eine Leukopenie. 9 von 15 hatten erhöhtes Gammaglobulin. 12 von 15 wiesen ANF auf und 8 von 11 Antithyroidantikörper. LE-Zellen kamen bei keinem der Patienten vor.

Auffällig ist die hohe Anzahl "typischer" Begleiterkrankungen des SS. Bei sieben Patienten wurde eine Hepatosplenomegalie (Fall 2,5,7,9,10,19,26), ebensooft eine Purpura (Fall 1,2,5,9,10,20) und fünfmal ein Raynaud Phänomen (Fall 1,3,10,14,18) festgestellt. Überraschend häufig ist ein Pseudolymphom (Fall 2,6,9) und ein Retikulumzellsarkom (Fall 5,22) diagnostiziert worden. Alle die zuletztgenannten Patienten wie auch Fall 1, 7 und 10 wiesen eine Lymphadenopathie auf. An Nierenerkrankungen kam eine chronische Glomerulonephritis (Fall 1,25), eine renale tubuläre Azidose (Fall 10) und öfter Einschränkungen der Nierenkonzentrationsfähigkeit (Fall 20,21,22) vor. Zweimal trat eine fibrosierend Alveolitis (Fall 19,20) auf, je einmal eine primäre biliäre Zirrhose (Fall 19), eine Hypothyreose (Fall 20), eine Hashimoto-Thyreoditis (Fall 9) und eine proximale Myopathie (Fall 19) und dreimal Anämien (Fall 4,7,16). Ein starker Gewichtsverlust ohne nachgewiesenes Malignom trat bei Fall 20,24 und 26 auf. Sieben Patienten starben (Fall 1,4,5,6,9,22,24). Patient 12 und 17 bilden Ausnahmen, da bei ihnen keine Organmanifestation außer der

des Nervensystems vorhanden war.

An assoziierten Bindegewebserkrankungen trat bei einem Drittel der Patienten eine RA auf (Fall 3,7,8,13,15,16,17,-18), wobei Fall 18 außerdem an einer Sklerodermie litt. Patient 23 hatte möglicherweise eine RA. Die Häufigkeit der RA lag somit in einer normalen Größenordnung. Neurologische Störungen sind also nicht mit einer der beiden Subgruppen des SS ("SS mit RA" bzw. "SS allein") gekoppelt.

5. Diskussion

Was Kaltreider und Talal 1969 in ihrer Untersuchung über die Neuropathie beim SS als Resultat festgehalten haben, ist repräsentativ für die Gesamtheit der bisher beschriebenen distalen Neuropathien. Es handelt sich in der Hauptsache um leichte bis mittelschwere Polyneuropathien, die Jahre nach dem Beginn des SS einsetzen. Sie beruhen auf einer diffusen ischämischen Schädigung der Nerven, die durch eine chronischen Vaskulitis verursacht ist. Eine Infiltration der kleinen Arterien und Arteriolen mit Lymphozyten und Plasmazellen findet sich regelmäßig in Muskel- und Nervenbiopsien. Die Nerven zeigen manchmal eine fleckförmige Demyelinisation.

Die Pathogenese der Immunvaskulitis ist für die distalen Neuropathien gesichert, kann aber für die Hirnnervenausfälle nur als wahrscheinlich angenommen werden, da im Gesichtsbereich kein Gewebe für histologische Untersuchungen entnommen worden ist.

Die Reduktion des Geschmacks- und Geruchssinnes geht nicht auf eine Nervenschädigung zurück, sondern beruht auf der Trockenheit der Schleimhaut im Mund- und Nasenraum. Henkin et al. (26) untersuchten Patienten, die auf Grund eines SS oder anderer Erkrankungen an einer Xerostomie oder Rhinitis sicca litten und außerdem ein beeinträchtigtes

Geschmacks- oder Geruchsempfinden aufwiesen. Beides besserte sich, sobald es gelang, die Schleimhauttrockenheit zu beseitigen. Unter den Patienten befanden sich auch zwei Kranke mit SS, bei denen gleichzeitig mit den oben geschilderten Beschwerden ein Sensibilitätsverlust der Zunge und des Gesichts aufgetreten war. Auch bei allen vier Patienten dieser Übersicht mit Geschmacks- und Geruchsstörungen waren Trigeminusausfälle vorhanden. Bei keinem von ihnen wurde jedoch ein gleichzeitiges Einsetzen von Siccasymptomen und Sensibilitätsverlust angegeben.

Bei den Kleinhirnsyndromen wurde einmal eine Immunvaskulitis der Hirngefäße durch eine erweiterte Liquoruntersuchung nachgewiesen, während beim zweiten Fall der Liquor nicht pathologisch verändert war.

Die Immunvaskulitis der Nervengefäße tritt offenbar erst bei fortgeschrittenen Krankheitsbildern des SS oder als terminales Ereignis auf. Die meisten der Neuropathiepatienten wiesen typische Begleiterkrankungen des SS auf, die auf einen generalisierten Befall des Körpers hindeuten. Bei fünf wurde ein Pseudolymphom oder ein Retikulumzellsarkom festgestellt. Sieben Patienten starben. Talal et al. (56) fanden bei 13 SS-Patienten mit Pseudolymphom, Makroglobulinämie Waldenström oder Retikulumzellsarkom vier mit einer peripheren Neuropathie, die somit bei diesen Patienten signifikant häufiger auftrat als bei unkomplizierten Fällen.

Stellt man einen Vergleich zwischen den Neuropathien der verschiedenen Kollagenosen an, so unterscheiden sie sich erheblich. In allen Fällen ist die Immunvaskulitis, die ja zur Definition einer Kollagenose gehört, ein ätiologischer Faktor der Neuropathie. Sie tritt aber bei den einzelnen Bindegewebserkrankungen in unterschiedlicher Lokalisation und Stärke auf und bedingt so verschiedene neurologische Ausfallserscheinungen.

Bei der Polyarteritis nodosa erkranken die Gefäße in

regelloser Weise, in erster Linie jedoch die Gefäße des Magen-Darm-Trakts, der Niere und die nutritiven Gefäße der Nerven. Dementsprechend leidet die überwiegende Mehrzahl der Patienten an einer peripheren Neuropathie, die oft mit myalgisch-arthralgischen und polymyositischen Symptomen verbunden ist. Hirnnervenausfälle kommen manchmal vor. Zerebrale Komplikationen sind häufig, wobei jedoch das Kleinhirn selten befallen ist. (77,78,79)

Beim Systemischen Lupus Erythematodes weisen etwa 25% der Patienten neurologische Symptome auf. Die Immunvaskulitis scheint sich dabei auf das Großhirn zu beschränken, da es sich fast ausschließlich um Anfallsreaktionen, Psychosen und Herdausfälle des Großhirns handelt. Zentral bedingte Hirnnervenausfälle kommen vor. Periphere Läsionen sind selten. Antineurale Antikörper kommen gehäuft bei SLE--Patienten mit neurologischen Ausfällen vor. (77,78,80)

Bei der Sklerodermie befällt die Vaskulitis hauptsächlich die Haut, den Skelettmuskel, das Herz, die Lunge, den Gastrointestinaltrakt und die Nieren. Polyneuropathien sind selten und meist von leichter Ausprägung. (77,78,81)

Bei der Polymyositis finden sich die Entzündungsinfiltrate vor allem im Interstitium des Muskels, befallen aber auch die Gefäße der Haut, der Subkutis und des Muskels. Selten treten zerebrale Ausfälle oder Sensibilitätsverluste auf, die wahrscheinlich auf andere Bindegewebserkrankungen zurückzuführen sind, die oft mit der Polymyositis vergesellschaftet sind. (77,78)

Die RA geht in etwa 15% mit einer generalisierten Arteritis einher, die manchmal eine "milde" Polyneuropathie verursacht. Gelegentlich tritt nach Jahren eine nekrotisierende Arteritis generalisiert oder besonders an den Nervengefäßen auf, die mit schweren Polyneuropathien oder Mononeuritiden verbunden ist und häufig tödlich endet. (77,78,-82)

Die Häufigkeit neurologischer Ausfälle beim SS beträgt

nach John Aita (83) 5-10%. Die Immunvaskulitis ist beim SS in der Regel über den ganzen Körper verstreut. Bei Patient 1 fand sich in der Autopsie eine nekrotisierende Arteritis besonders in den Nieren, dem Gehirn, Muskel und Gastrointestinaltrakt (37). Bei einer Autopsie des Masachusetts Hospital fanden sich Zeichen einer geheilten und aktiven Arteritis in Niere, Skelettmuskel und periadrenal (84). Bei einem der drei Patienten, die Cardell und Gurling sezierten, waren "vaskuläre Läsionen, die typisch für die Polyarteritis nodosa waren, in beiden Nieren, beiden Nebennieren, der Leber, Milz, dem Pankreas, dem kleinen und großen Intestinum und dem Myokard gefunden." (29) Die ernährenden Gefäße des Nervengewebes werden wohl zufällig im Rahmen einer generalisierten Vaskulitis betroffen.

6. Zusammenfassung

Bei der Durchsicht der Literatur über neurologische Störungen beim Sjögren Syndrom fanden sich 25 Patienten mit einer Polyneuropathie, Mononeuritis, Hirnnervenausfällen oder einem Kleinhirnsyndrom. Die neurologischen Ausfälle begannen in der Regel Jahre nach dem Einsetzen des Sjögren Syndroms, fast immer in einem fortgeschrittenen oder terminalen Erkrankungsstadium. Bei den peripheren Neuropathien konnte die Pathogenese durch eine Immunvaskulitis sichergestellt werden. In der überwiegenden Mehrzahl der Muskel- und Nervenbiopsien fand sich eine vaskuläre und perivaskuläre Infiltration der kleinen Arterien und Arteriolen mit Lymphozyten und Plasmazellen. Bei einem der zwei aufgetretenen Kleinhirnsyndrome konnte eine isolierte Immunvaskulitis an den Gehirngefäßen nachgewiesen werden.

Literaturverzeichnis

1. Sjögren H., Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen), Acta Ophtalmol (Kbh.) 11:Suppl.2,1, 1933
2. Leber, Über die Entstehung der Netzhautablösung, Klin Monatsbl Augenheilkd 20:165, 1882
3. Hadden W.B.: On dry mouth or suppression of the salivary and buccal secretions, Trans Clin Soc Lond 21:176, 1888
4. Gougerot H.: Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives etc., Bull Soc Fr Dermatol Syphilig 32:376, 1925
5. Mulock Houwer A.W.: Diseases of the cornea, 1. Keratitis filamentosa and chronic arthritis, Trans Ophtalmol Soc UK 47:88, 1927
6. Wissmann K.: Dtsch med Wochenschr 58:1525, 1932
7. Mikulicz J.: Diskussion bei dem Verein für wissenschaftliche Heilkunde zu Königsberg, Berl Klin Wochenschr 25:759, 1888
8. Morgan W.S. und Castleman B.: A clinicopathologic study of Mikulicz's disease, Am J Pathol 29:471, 1953
9. Ellmann P., Weber F.P. und Goodier T.E.W., Quart J Med 20:33, 1951
10. Bloch K.J., Buchanan W.W., Wohl M.J. et al.: Sjögren's syndrome: a clinical, pathological and serological study of 62 cases, Medicine (Baltimore) 44:187, 1965
11. Shearn M.A.: Sjögren's syndrome, Philadelphia, Saunders, 1971
12. Kessler H.S.: A laboratory model for Sjögren's syndrome, Am J Pathol 52:671, 1968
13. Howie J.B., Helyer B.J.: The immunology and pathology of NZB mice, adv Immunol 9:215, 1968
14. Talal N.: Immunologic and viral factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum 13:887, 1970
15. Staples P.J., Talal N.: Relative inability to induce tolerance in adult NZB and NZB/NZW F_1 mice, J Exp Med 129:123, 1969
16. Chisholm D.M. und Mason D.K.: Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease, J Clin Pathol 21:656, 1968
17. Holm S.: Keratoconjunctivitis sicca and the sicca syndrome, Acta Ophtalmol 33:Suppl 1, 1949
18. Ericson O.F. und Sundmark E.: Studies of the sicca syndrome in patients with rheumatoid arthritis, Acta Rheum Scand 16:60, 1970
19. Whaley K.,Chisholm D.M.,Downie W.W. et al.: Lymphocytic sialadenitis in the buccal mucosa, in Sjögren's disease, rheumatoid arthritis, and other arthritides. A clinical and laboratory study, Acta Rheum Scand 14:298, 1968
20. Vanselow N.A., Dodson V.N., Angeli D.C. et al.: A clinical study of Sjögren's syndrome, Ann Intern Med 58:124,

1963
21. Stoltze C.A., Hanlon D.G., Pease G.L. und Henderson J.N.: Keratoconjunctivitis sicca and Sjögren's syndrome. Systemic manifestations and hämatologic and protein abnormalities, Arch Intern Med 106:513, 1960
22. Lyon E.: Das Sjögren Syndrom, Med Klin 4:133, 1956
23. Kassan S.S. und Gardy M.: Sjögren's syndrome: An update and overview, Am J Med 64:1037, 1978
24. Whaley K., WilliamsonJ., Chisholm D.M. et al.: Sjögren's syndrome. 1.Sicca components, Q J Med 42:279, 1973
25. Recent clinical and experimental developments in Sjögren's syndrome - Medical Staff Conference, University of California, San Francisco, West J Med 122:50, 1975
26. Henkin R.I., Talal N., Larson A.L. und Mattern C.F.T.: Abnormalities of taste and smell in Sjögren's syndrome, Ann Intern Med 76:375, 1972
27. Sjögren's syndrome - Newer aspects of research, diagnosis, and therapy, Clinical Staff Conference, Clinical Center, Bethesda Md., Ann Intern Med 75:937, 1971
28. Doig J.A., Whaley K., Dick W.C. et al.: Otolaryngological aspects of Sjögren's syndrome, Br Med J 4:460, 1971
29. Cardell B.S. und Gurling K.J.: Observations on the pathology of Sjögren's syndrome, J Pathol 68:137, 1954
30. Jebavy Z., Hradsky M. und Herout V.: Gastric biopsy in patients with Sjögren's syndrome, Z Gesamte Inn Med 16:930, 1961
31. Mc Lenachan J.: New aspects on the ätiology of Sjögren's syndrome, Trans Ophtalmol Soc UK 76:413, 1956
32. Talal N.: Sjögren's syndrome, Bull Rheum Diss 16:404, 1968
33. Kaltreider H.B. und Talal N.: The neuropathy of Sjögren's syndrome, Ann Intern Med 70:751, 1969
34. Bertram U. und Halberg P.: Organ antibodies in Sjögren's syndrome, Acta Allergol (Kbh.) 20:472, 1965
35. Beck J.S., Anderson J.R., Bloch K.J. et al.: Antinuclear and precipitating auto-antibodies in Sjögren's syndrome, Ann Rheum Dis 24:16, 1965
36. Bertram U. und Halberg P.: A specific antibody against the epithelium of the salivary ducts in sera of patients with Sjögren's syndrome, Acta Allergol (Kbh.) 19:458, 1964
37. Mac Sween R.N.M., Goudie R.B., Anderson J.R. et al.: Occurrence of antibody to saliyary duct epithelium in Sjögren's disease, rheumatoid arthritis, and other arthritides. A clinical and laboratory study, Ann Rheum Dis 26:402, 1967
38. Whaley K., Chisholm D.M., Goudie R.B. et al.: Salivary duct autoantibody in Sjögren's syndrome: correlation with focal sialadenitis in the labial mucosa, Clin Exp Immunol 4:273, 1969
39. Anderson J.R., Goudie R.B., Gray K.G. et al.: Antibody

to thyroglobulin in patients with collagen diseases, Scot Med J 6:449, 1961
40. Alspaugh M.A., Talal N. und Tan E.M.: Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjögren's syndrome, Arthritis Rheum 19:216, 1976
41. Kassan S.S., Akizuki M., Steinberg A.D. et al.: Antibody to a soluble acidic nuclear antigen in Sjögren's syndrome, Am J Med 63:328, 1977
42. Leventhal B.G.,Waldorf W.S. und Talal N.: Impaired lymphocytic transformation and delayed hypersensivity in Sjögren's syndrome, J Clin Invest 46:1338, 1967
43. Michalski J.P.,McCombs C., Fye K. et al.: Abnormal lymphocyte proliferation in Sjögren's syndrome. Evidence for a lymphocyte subpopulation abnormality, and association with HLA-B8(abstract), Arthritis Rheum 19:811, 1976
44. Gershwin M.E., Terasaki P.I., Graw R. et al.: Increased frequency of HLA-8 in Sjögren's syndrome, Tissue Antigens 6:342, 1975
45. Fye K.H., Terasaki P.I., Moutsopoulos H. et al.: Association in Sjögren's syndrome with HLA-B8, Arthritis Rheum 19:883, 1976
46. Chused T.M., Kassan S.S., Opelz G. et al.: Sjögren's syndrome associated with HLA-DW3, N Engl J Med 296:895, 1977
47. Talal N., Zisman E. und Schur P.H.: Renal tubular acidosis, glomerulonephritis, and immunologic factors in Sjögren's syndrome, Arthritis Rheum 11:774, 1968
48. Golding P.L., Bown R., Mason A.M.S. et al.: Sicca complex in liver disease, Br Med J 4:340, 1970
49. Golding P.L., Smith M. und Williams R.: Multisystem involvement in chronic liver disease. Studies on the incidence and pathogenesis, Am J Med 55:772, 1973
50. Alarcon-Segovia D.,Diaz-Jouanen E. und Fishbein E.: Features in Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis, Ann Intern Med 79:31, 1973
51. Strimlan C.V., Rosenow E.C., Divertiv M.D. et al.: Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome, Chest 70:3, 1976
52. Whaley K., Webb J., McAvoy B.A. et al.: Sjögren's syndrome. 2.Clinical associations and immunologic phenomena, Q J Med 42:513, 1973
53. Bunim J.J., Talal N.: The association of malignant lymphoma with Sjögren's syndrome, Trans Assoc Am Physicians 76:45, 1963
54. Talal N. und Bunim J.J.: Development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome, Am J Med 36:529, 1964
55. Hornbaker J.H., Foster E.A., Williams G.S. et al.: Sjögren's syndrome and nodular reticulum-cell sarcoma, Arch Intern Med 118:449, 1966
56. Talal N.,Sokoleff L. und Barth W.F.: Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjögren's syndrome (reticulum-

cell sarcoma, "pseudolymphoma", and macroglobulinemia), Am J Med 43:50, 1967
57. Anderson L.G. und Talal H.: The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome, Clin Exp Immunol 10:199, 1972
58. Kassan S.S., Hoover R., Kimberly R.P. et al.: Increased incidence of malignancy in Sjögren's syndrome (absract), Arthritis Rheum 20:123, 1977
59. Lisch K.: Über hereditäres Vorkommen des mit Keratoconjunctivitis verbundenen Sjögrenschen Symptomenkomplex, Arch Augenheilk 110:357, 1937
60. Mason A.M.S. und Golding P.L.: Multiple immunological abnormalities in a family, J Clin Pathol 24:732, 1971
61. Daniels T.E., Sylvester R.A., Silverman S.Jr. et al.: Tubuloreticular structures within labial salivary glands in Sjögren's syndrome, Arthritis Rheum 17:593, 1974
62. Gyorkey F., Sinkovics J.G., Min K.W. et al.: A morphologic study on the occurence and distribution of structures resembling viral nucleocapsids in collagen disease, Am J Med 53:148, 1972
63. Shearn M.A., Tu W.H., Stephens B.G. et al.: Virus-like structures in Sjögren's syndrome, Lancet 1:568, 1970
64. Cremer N.E., Daniels T.E., Oshiro L.S. et al.: Immunological and virological studies of cultured labial biopsy cells of patients with Sjögren's syndrome, Clin Exp Immunol 18:213, 1974
65. Anderson L.G., Tarpley T.M., Talal N. et al.: Cellular-versushumoral autoimmune responses to salivary gland in Sjögren's syndrome, Clin Exp Immunol 13:335, 1973
66. Attwood W. und Poser C.M.: Neurologic complications of Sjögren's syndrome, Neurology Minn 11:472, 1961
67. Rabey M.: Neurologic complications of Sjögren's syndrome, Harefuah 87:507, 1974
68. Massey E.W.: Sjögren's syndrome and mononeuritis multiplex (letter), 92:130, 1980
69. Lopez F., Ricoy J.R., Gutierrez E., Gimeno A. und Martin M.: Sindrome de Sjögren con multineuritis, Arch neurobiol 38:405, 1975
70. Viala J.J. und Masson R.: Syndrome cerebello-pyramidal d'évolution régressive au course d'une maladie de Gougerot-Sjögren, Rev otoneuroophtal 42:58, 1970
71. Maida E. und Kristoferitsch W.: Zerebrale Beteiligung bei einem Fall von Sjögren-Syndrom, Wien Klin Wochenschr 91:337, 1979
72. Mason A.M.S., Gumpel J.M. und Golding P.L.: Sjögren's syndrome - a clinical review, Sem Arthr Rheum Vol.2 4:301, 1973
73. Denko C.W. und Bergenstal D.M.: The sicca syndrome (Sjögren's Syndrome), Arch Intern Med 71:849, 1960
74. Weber F.P.: Sjögren's syndrome, especially its non-ocular features, Brit J Ophtal 29:299, 1945
75. Sjögren H.: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca

II, Allgemeine Symptomatologie und Ätiologie, Acta Ophtal 13:1, 1935
76. persönliche Mitteilung von Prof. Dr. A. Schrader, Direktor der Neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München
77. Aita J.: Neurologic manifestations of general deseases, Springfield Ill.: Charles C. Thomas, 1975, S.176-207
78. Glaser G.H.: Collagen deseases and the nervous system, Med Clin N Am 47:1475, 1963
79. Gottwald W.: Die neurologisch-psychiatrischen und muskulären Manifestationen der Vasculitis nodosa, Fortschr Neurol Psychiat 45:475, 1977
80. Hohmeister R., Bresnihan B. und Hughes G.R.: Neuro psychiatrische Manifestationen bei Patienten mit Lupus erythematosus disseminatus, Schweiz Med Wochensch 108:2007, 1978
81. Kibler R.F. und Rose F.C.: Periphal neuropathy in collagen deseases, Brit Med J 1:1781, 1960
82. Mathews J.A.: Neurological manifestations of the rheumatic deseases, Practitioner 220:93, 1978
83. Aita J.: Neurologic manifestations of Sjögren's syndrome, Nebr Med J 58:6, 1972
84. Cabot R.C.: Case records of the Massachusetts General Hospital - weekly clinicopathological exercises - case 23 - 1975, New England J Med 292:1285, 1975

Danksagung

Herrn Professor Dr. A. Schrader möchte ich für die Überlassung des Themas danken. Herrn Oberarzt Dr. A. Ross spreche ich meinen tiefen Dank aus für seine Ratschläge und die komplikationslose Unterstützung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 11.11.1957 wurde ich als Tochter des Bauingenieurs Dr. Ing. Klaus Goebel und seiner Gattin Anneliese in München geboren. Von 1964 bis 1968 besuchte ich die Volksschule in Lochham und anschließend das humanistische Karlsgymnasium in Pasing, wo ich 1977 das Abitur machte.
Im Wintersemester 1977 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1979 bestand ich das Physikum und ein Jahr später den 1.Teil des Staatsexamens.